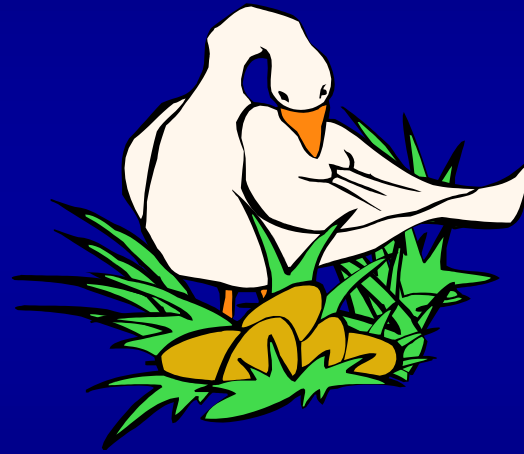


Virové hepatitidy



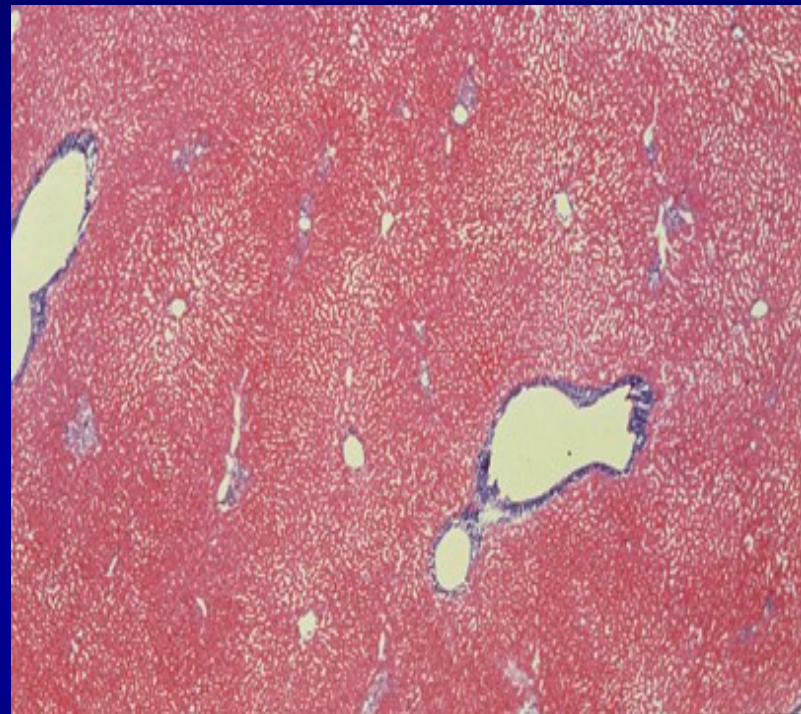
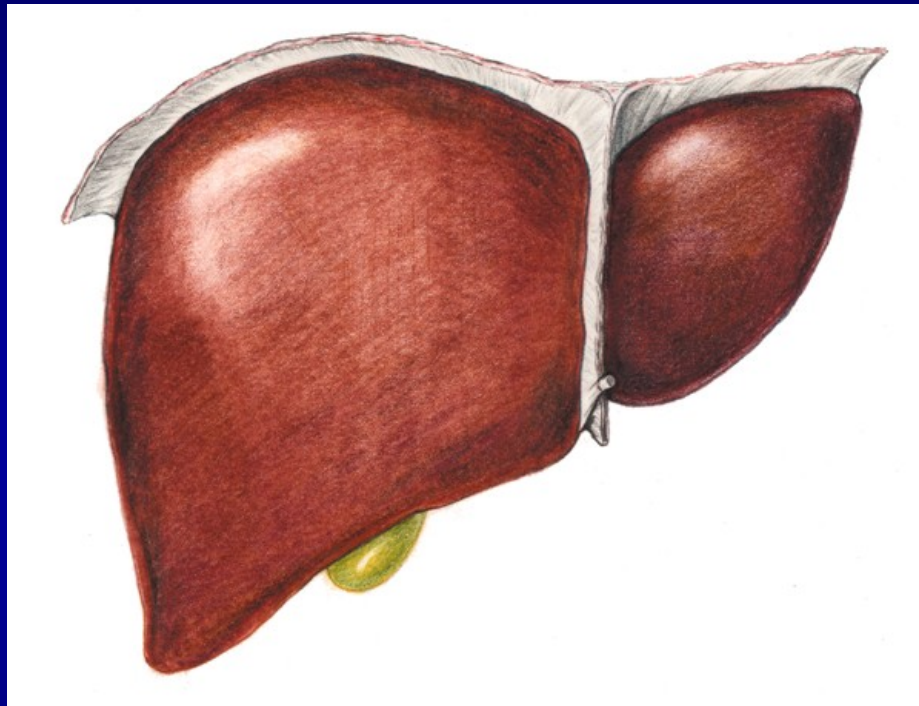
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno

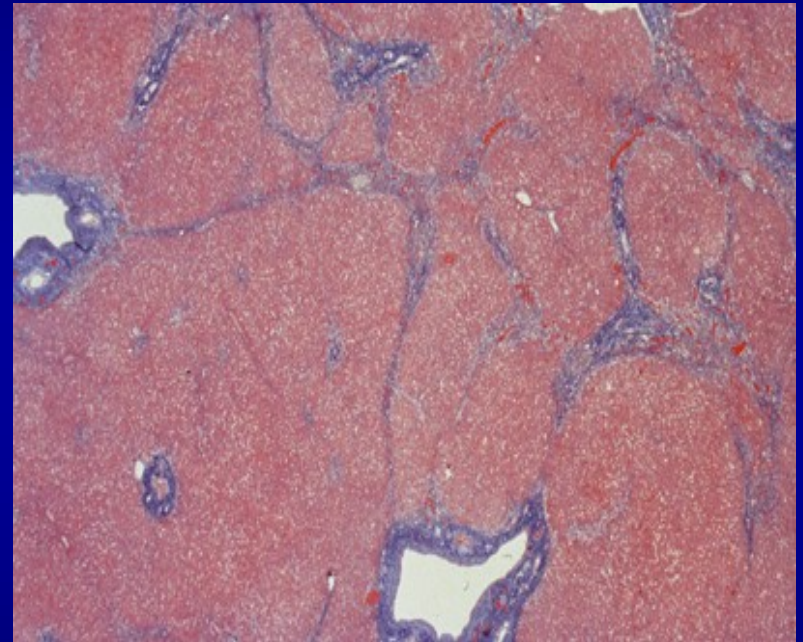
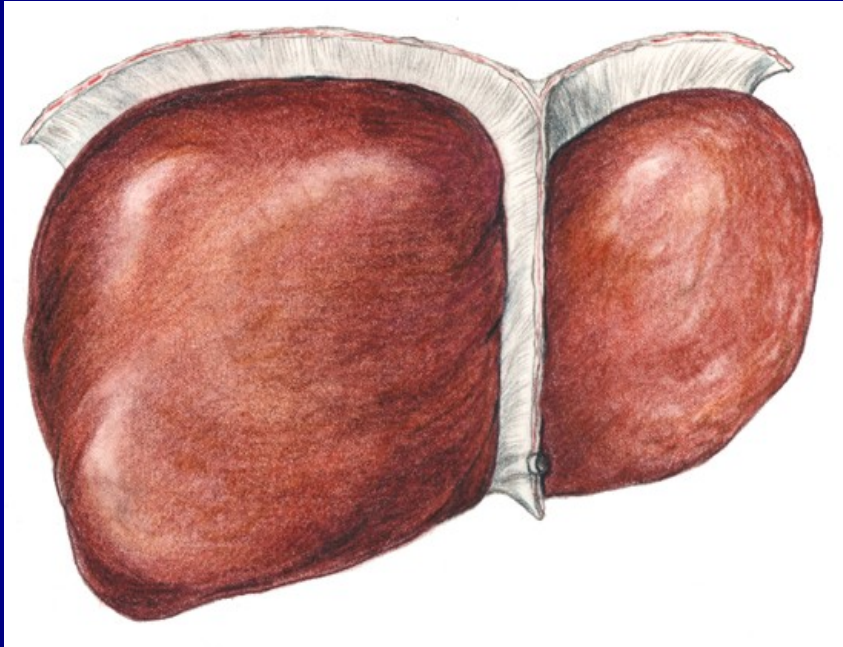
Rozdělení virových hepatitid

1. Enterálně přenosné, nepřecházejí do chronicity
 - VH A
 - VH E – velmi vzácně do chronicity
2. Parenterálně přenosné, přecházejí do chronicity
 - VH B
 - VH C
 - VH D

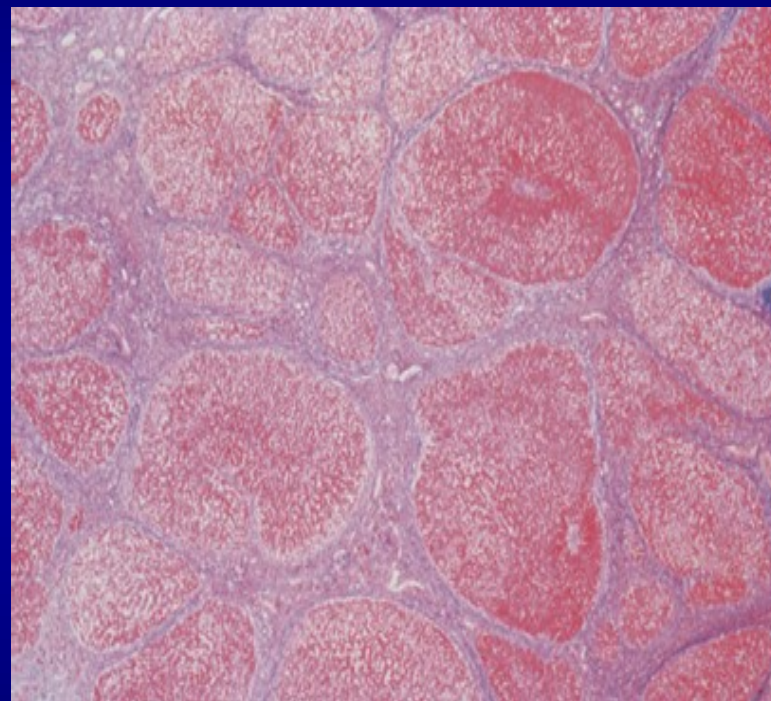
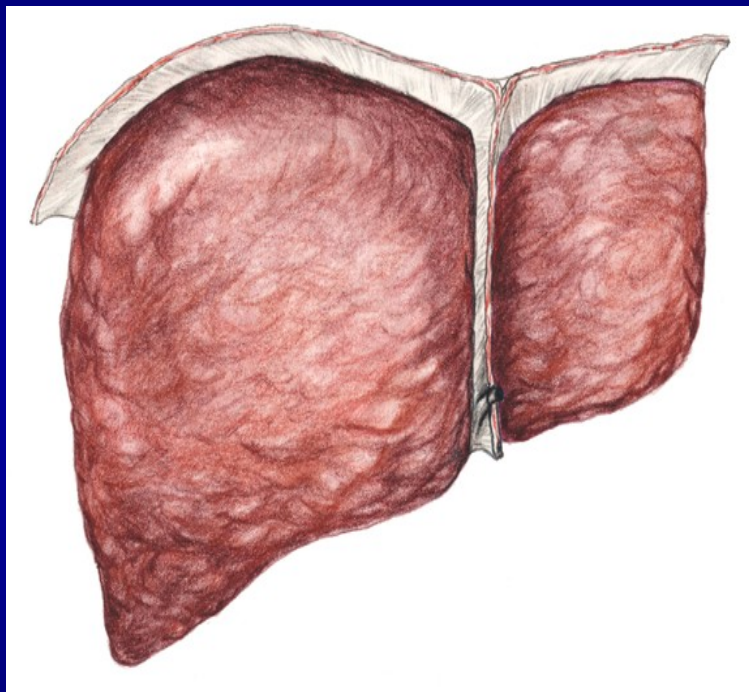
Zdravá játra



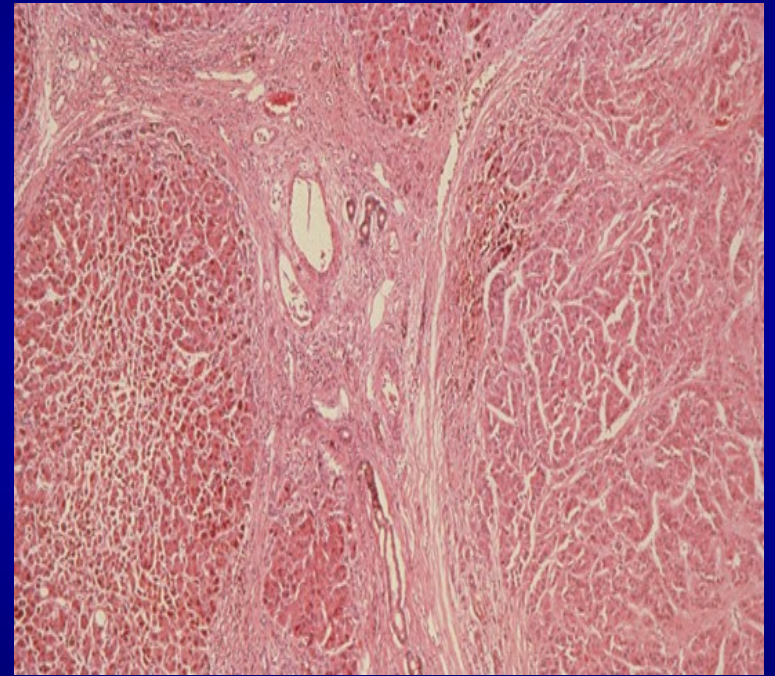
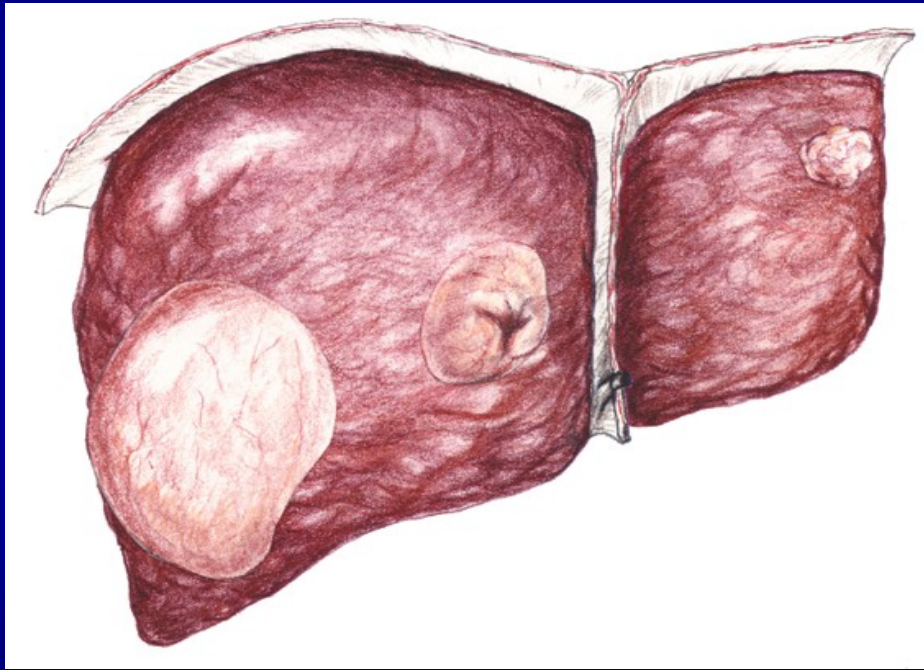
Jaterní fibróza



Jaterní cirhóza

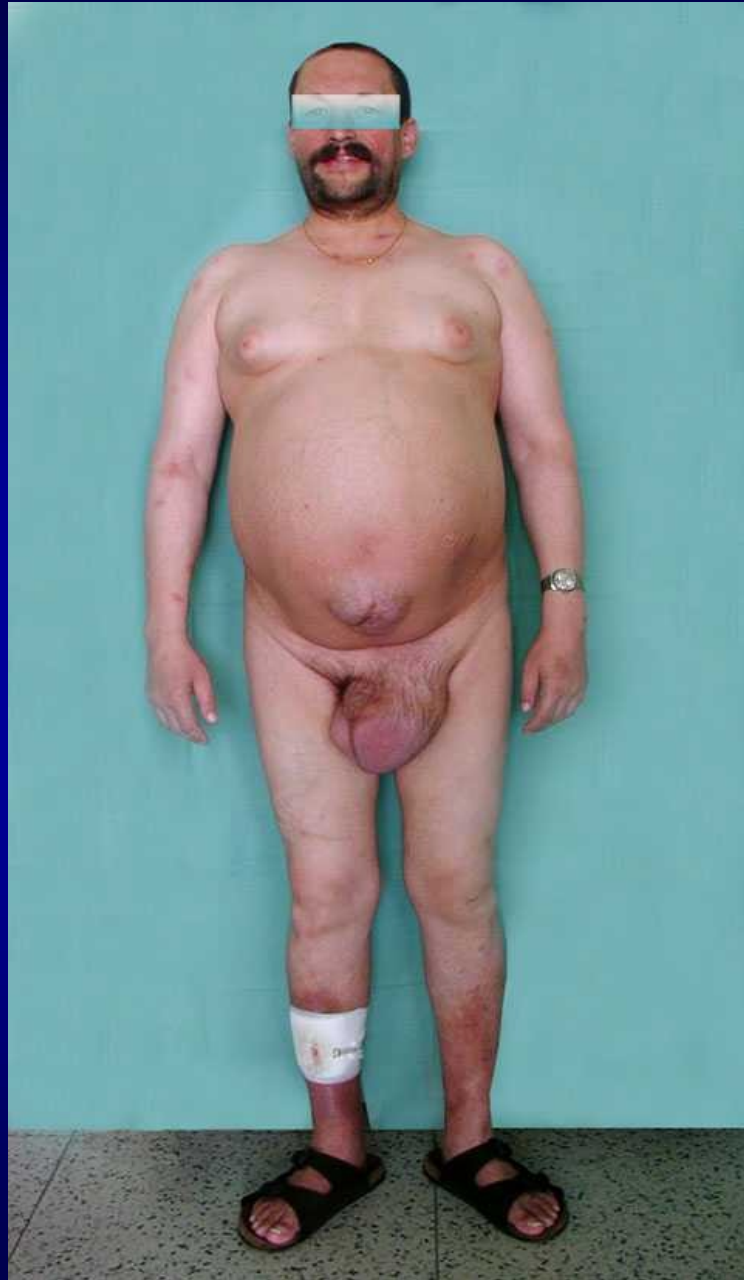


Karcinom jater



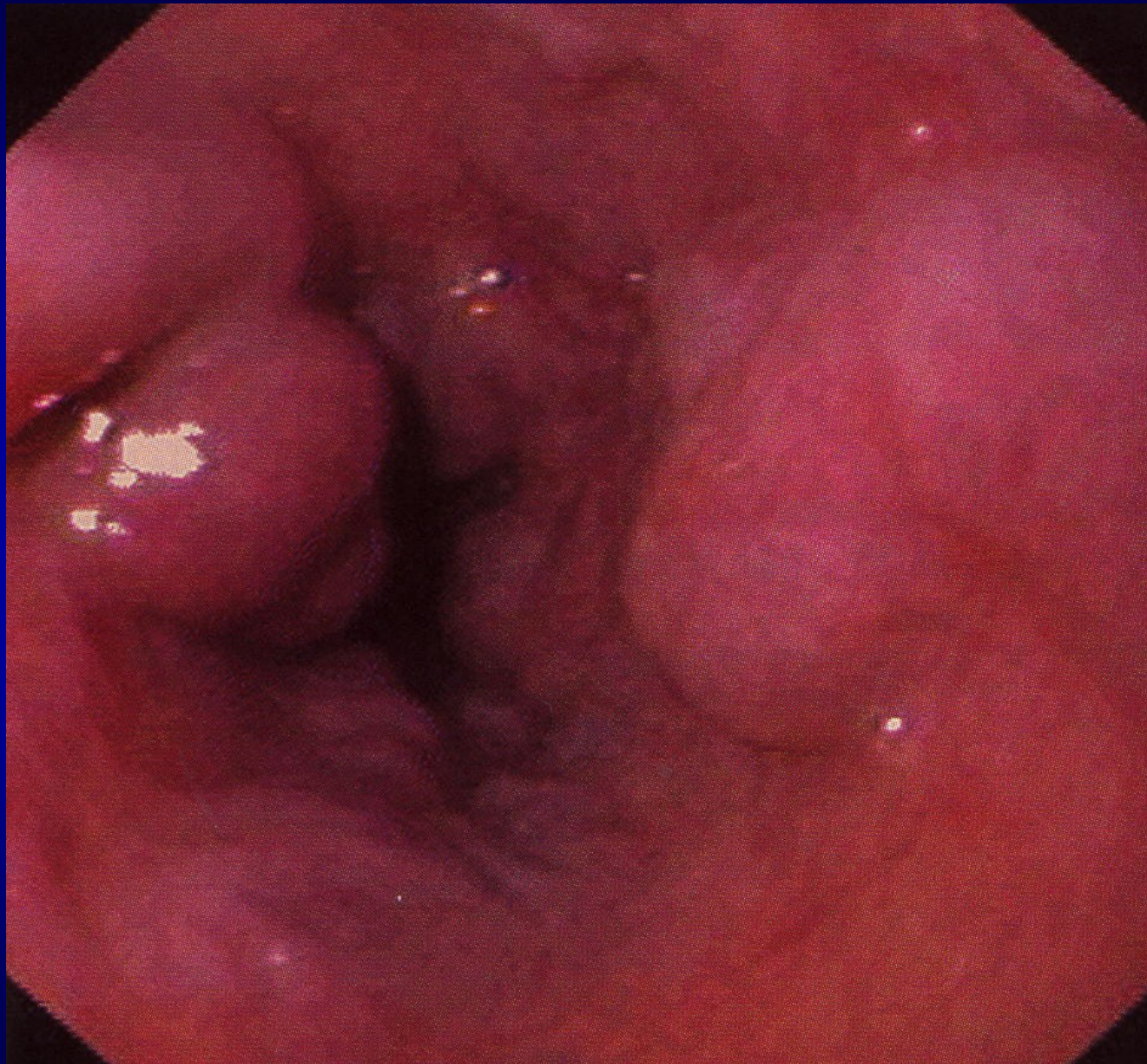


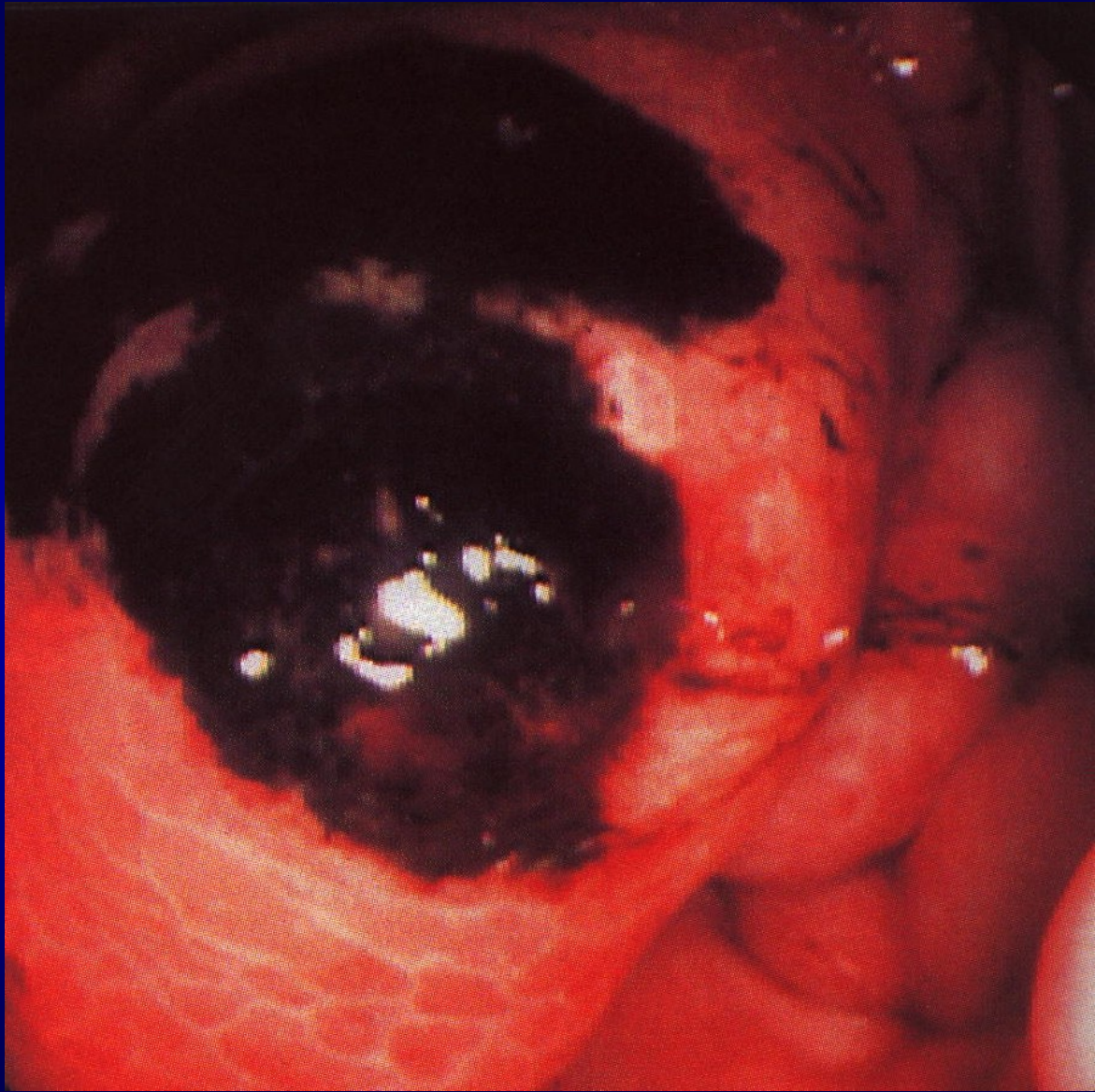












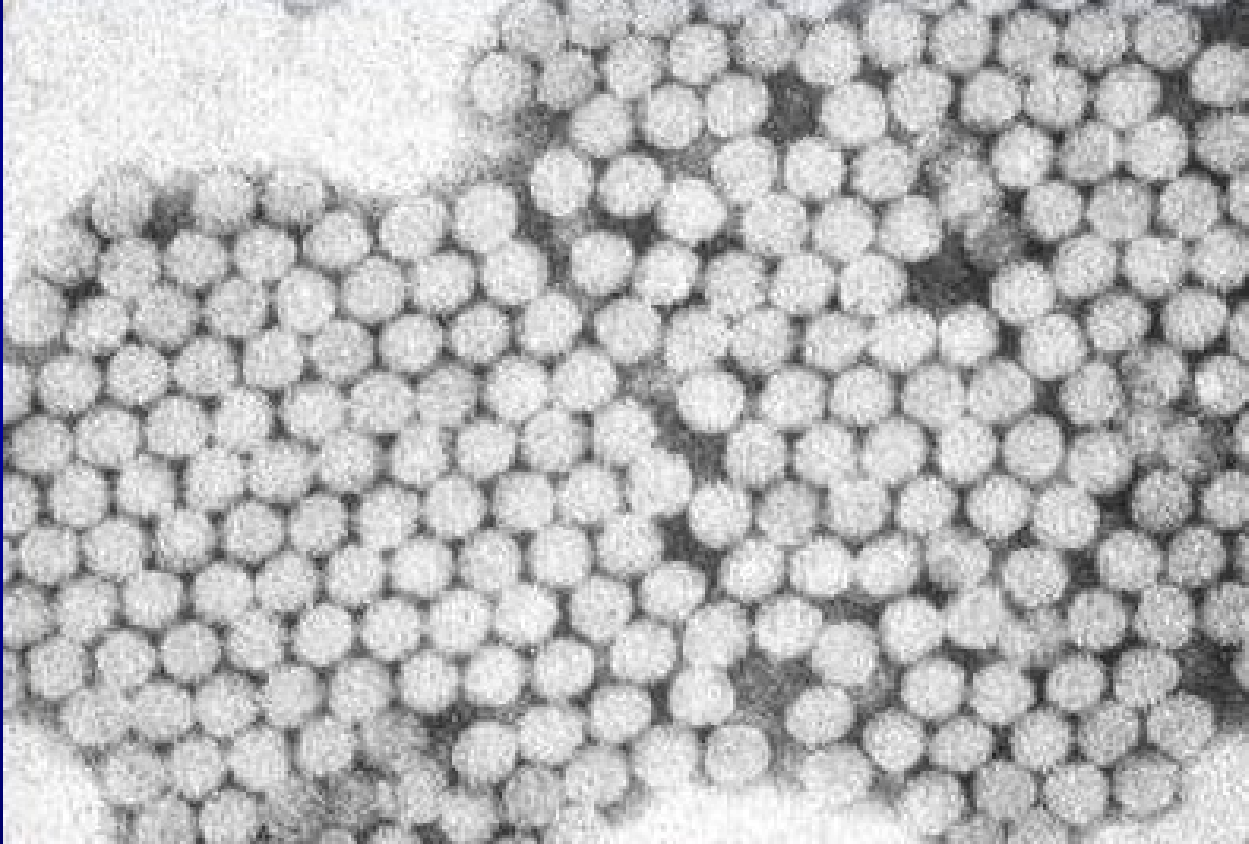


Virové hepatitidy v ČR 2002-2011

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
VHA	127	114	70	322	132	128	1648	1104	862	264
VHB	413	370	392	361	307	307	306	247	244	192
VHC	858	846	868	844	1022	980	974	836	709	812
VHE	12	21	36	37	35	43	65	99	72	163

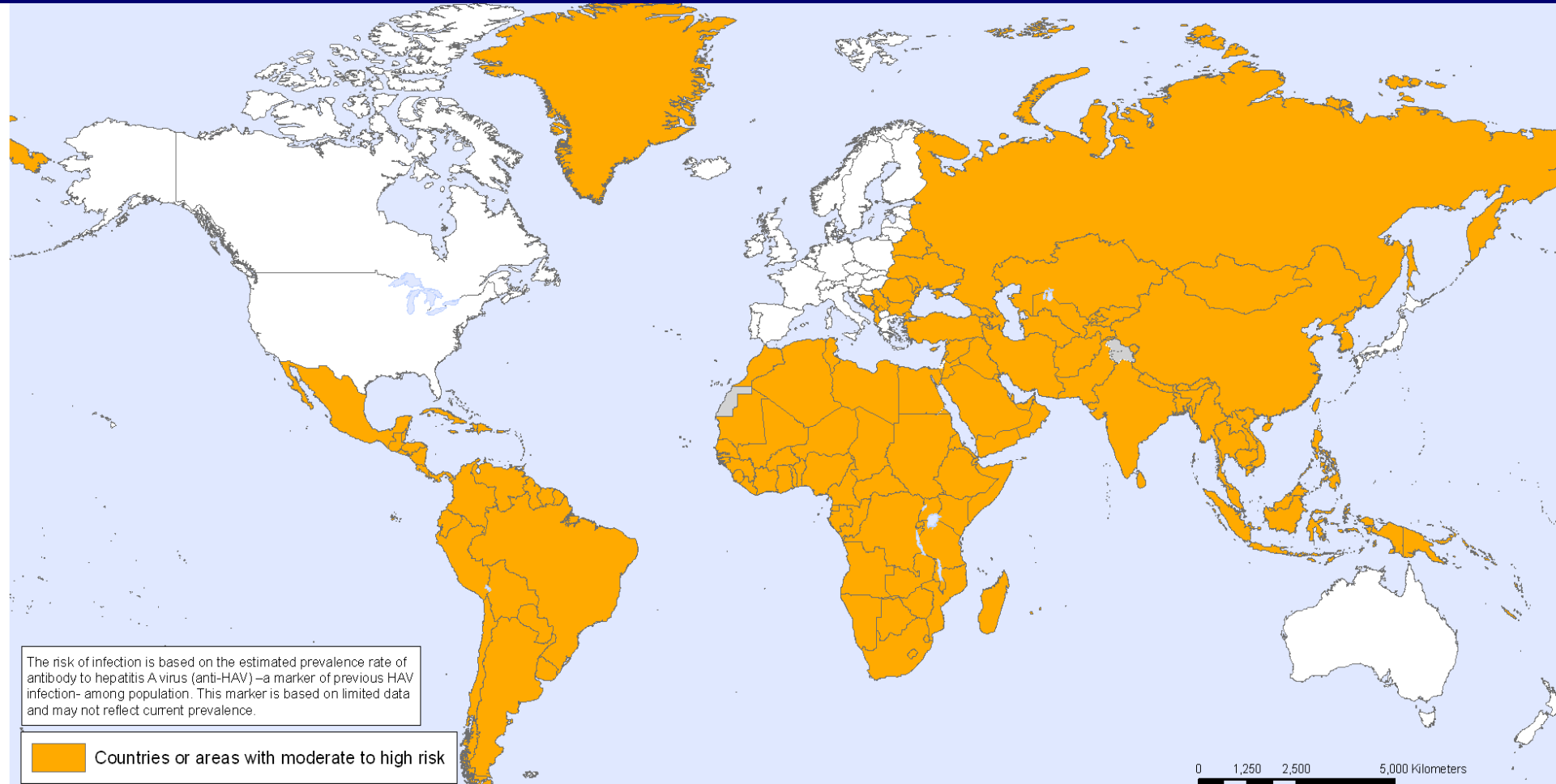
	A	B	C	D	E
genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
ID	15-50	30-180	15-180	30-180	15-60
enterálně	ano	ne	ne	ne	ano
krví	vzácně	ano	ano	ano	ne
sexuálně	vzácně	ano	vzácně	ano	vzácně
vertikálně	ne	ano	vzácně	ano	ano
chronicita	ne	ano	ano	ano	vzácně (IS)
vakcinace	ano	ano	ne	VH B	ne
imunoglob.	ano	ano	ne	VH B	ne

Virus hepatitidy A



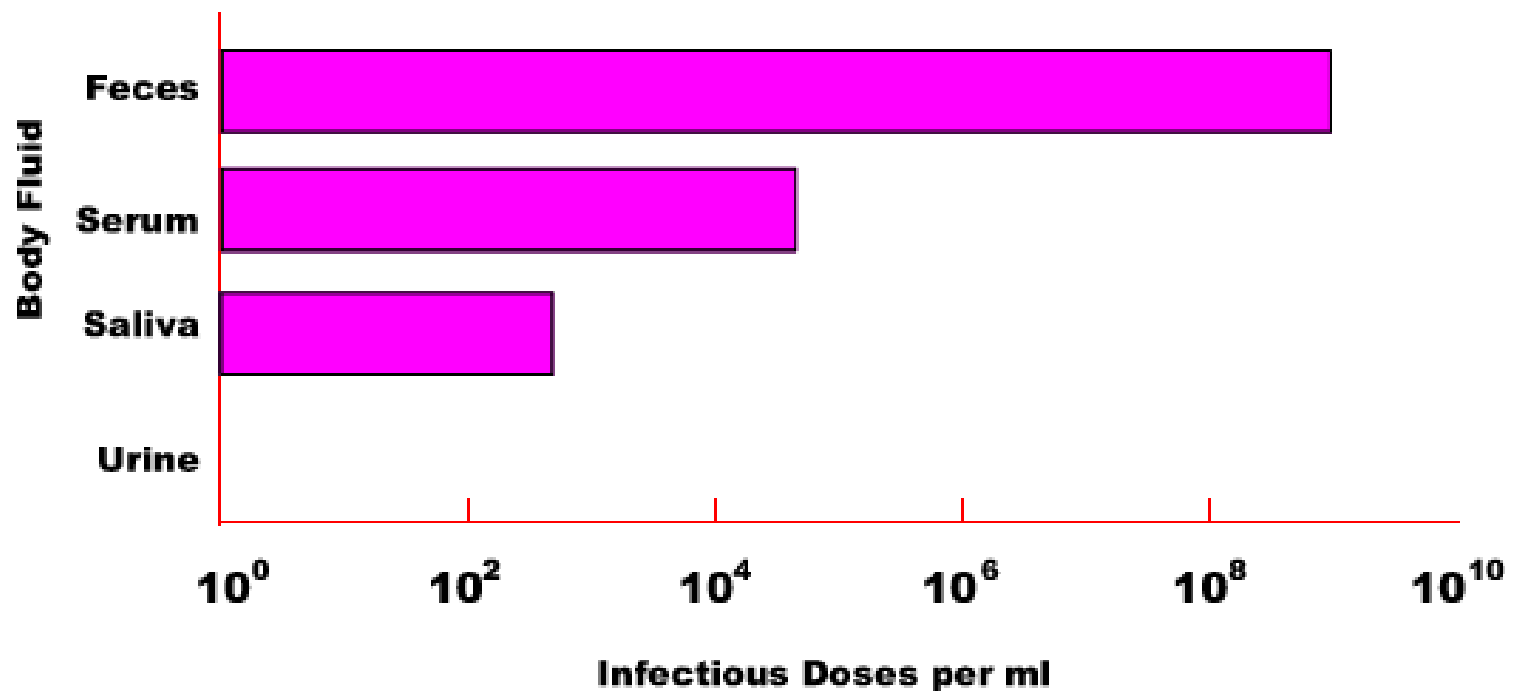
čeled' *Picornaviridae*, rod Hepatovirus – neobalený RNA, 27 nm

Globální výskyt hepatitidy A

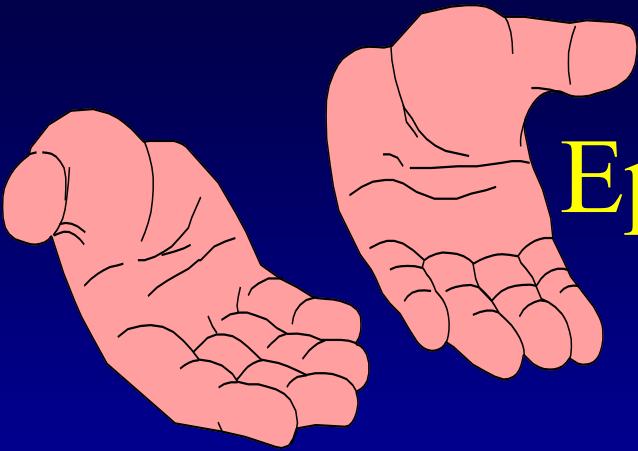


Zdroj: WHO 2008

Koncentrace HAV v různých tělesných tekutinách



Source: Viral Hepatitis and Liver Disease 1984;9-2
J Infect Dis 1989; 160:887-890



Epidemiologie hepatitidy A

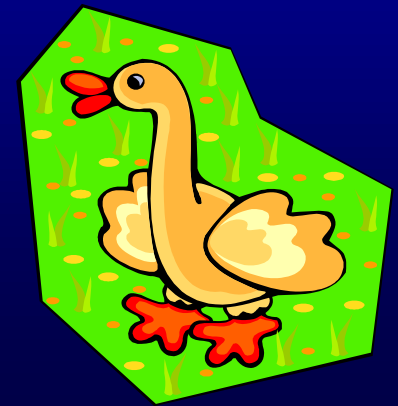
- fekálně-orální cesta přenosu je rozhodující
 - ✓ znečištěné ruce nebo předměty denní potřeby
 - ✓ kontaminovaná pitná voda
 - ✓ kontaminované potraviny
 - ✓ parenterální nebo sexuální přenos je výjimečný
- možnost vakcinace

VH A – význam, klinika

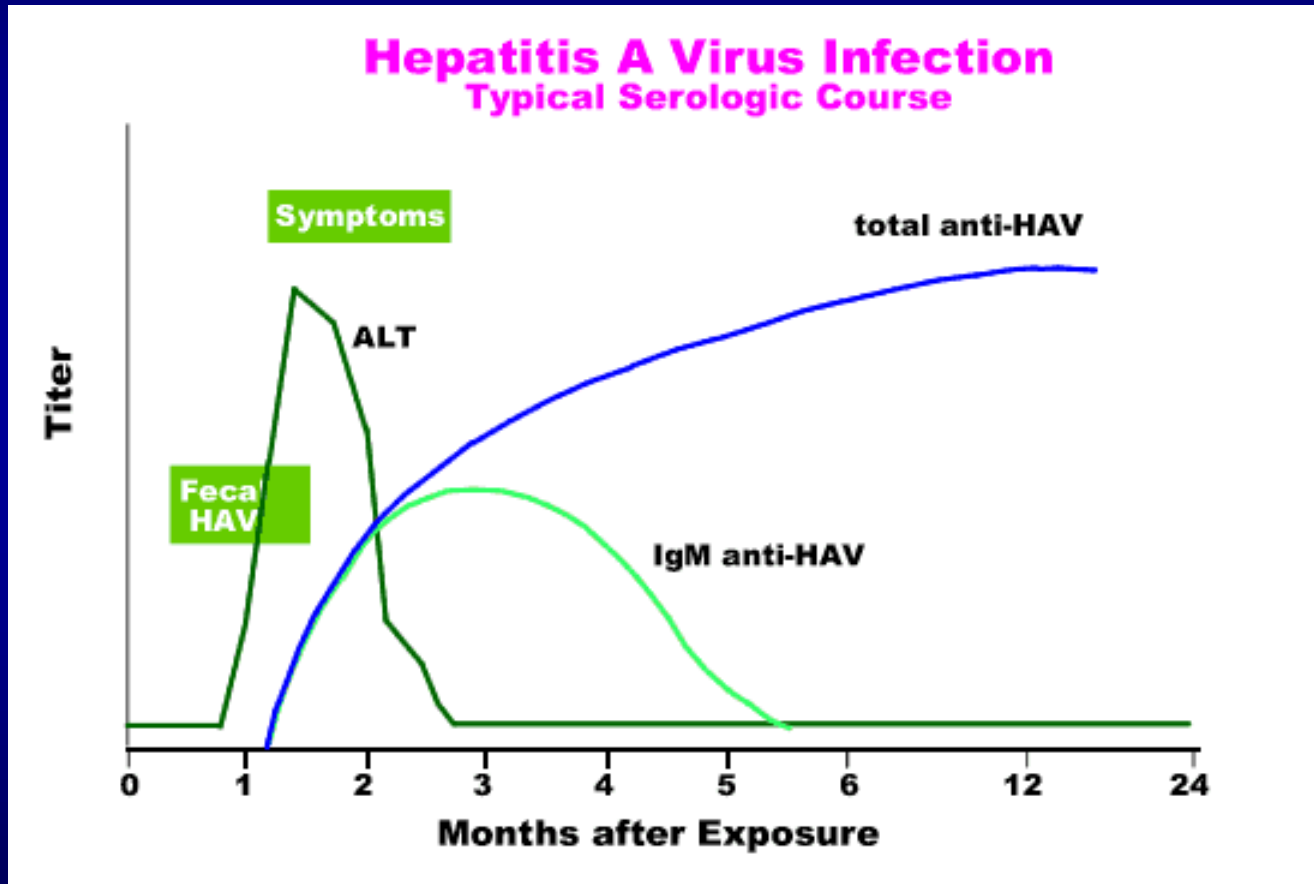
- **epidemie VH A** pronásledují člověka od nepaměti, zejména v souvislosti s válečnými konflikty nebo přírodními katastrofami
- **největší známá epidemie** – Šanghaj (1988) - více než 310 tisíc osob (konzumace sladkovodních měkkýšů)
- ročně je **celosvětově** hlášeno asi 1,5 milionu klinicky manifestních hepatitid A, asymptomatických nebo nepoznaných infekcí je nesrovnatelně více
- **závažnost** klinického průběhu závisí na věku (lehký průběh v dětství, těžší v dospělosti) - **ikterická forma** převažuje v dospělosti, anikterická v dětství
- **chronicita** nebyla dosud popsána – protrahované a relabující formy jsou relativně časté

Klinický obraz VH A

- ID 15 – 50 dní
- **prodromy** – hlavně horečka a GI symptomatologie
- **závažnost** klinického průběhu závisí na věku (lehký průběh v dětství, těžší v dospělosti)
- **ikterická forma** převažuje v dospělosti, anikterická v dětství
- **chronicita** není možná

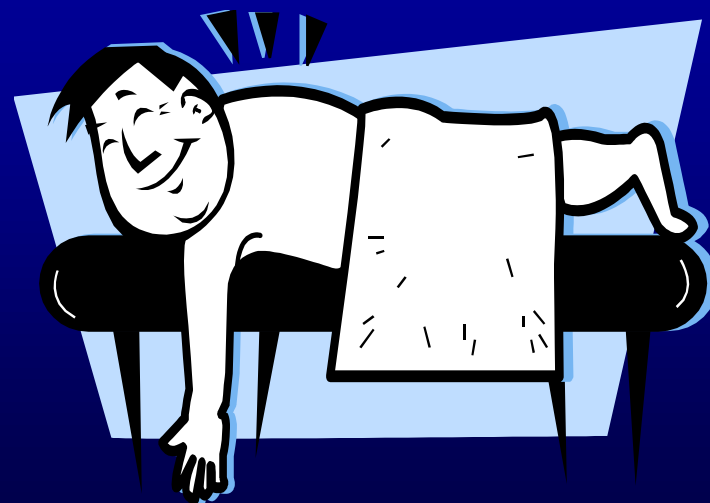


Sérologické nálezy u VH A

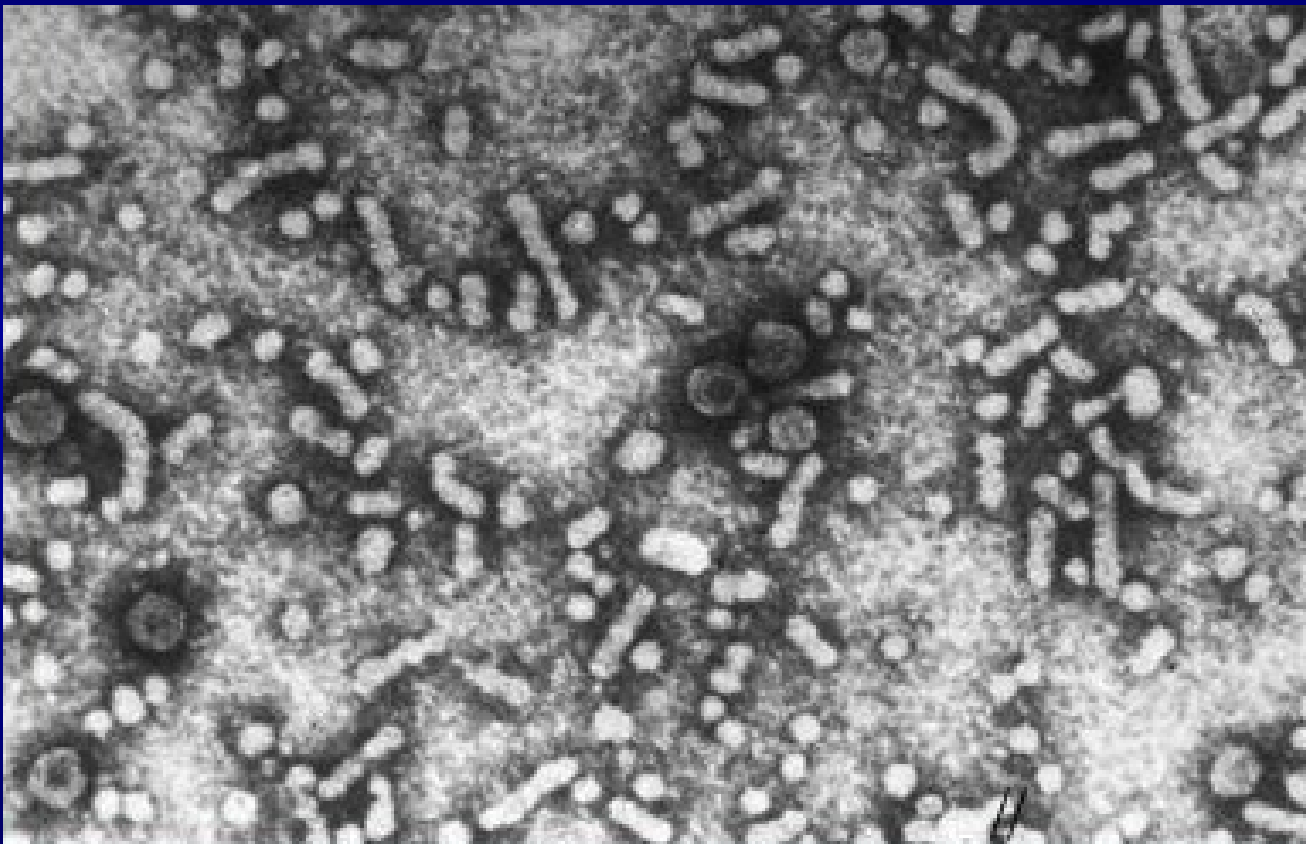


Léčba akutních virových hepatitid

- **symptomatická**
 - ✓ tělesný a duševní klid
 - ✓ dieta
 - ✓ zákaz alkoholu a hepatotoxických léků
 - ✓ podpůrná terapie

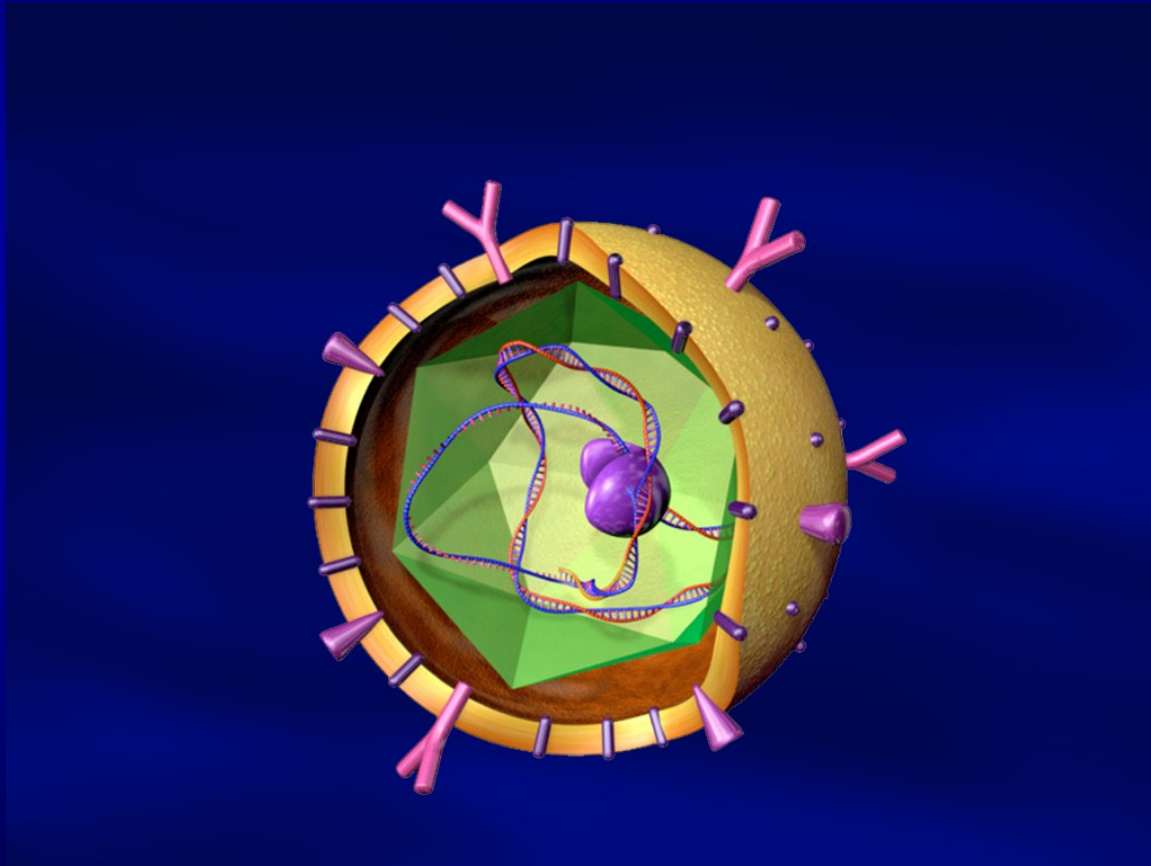


Virus hepatitidy B

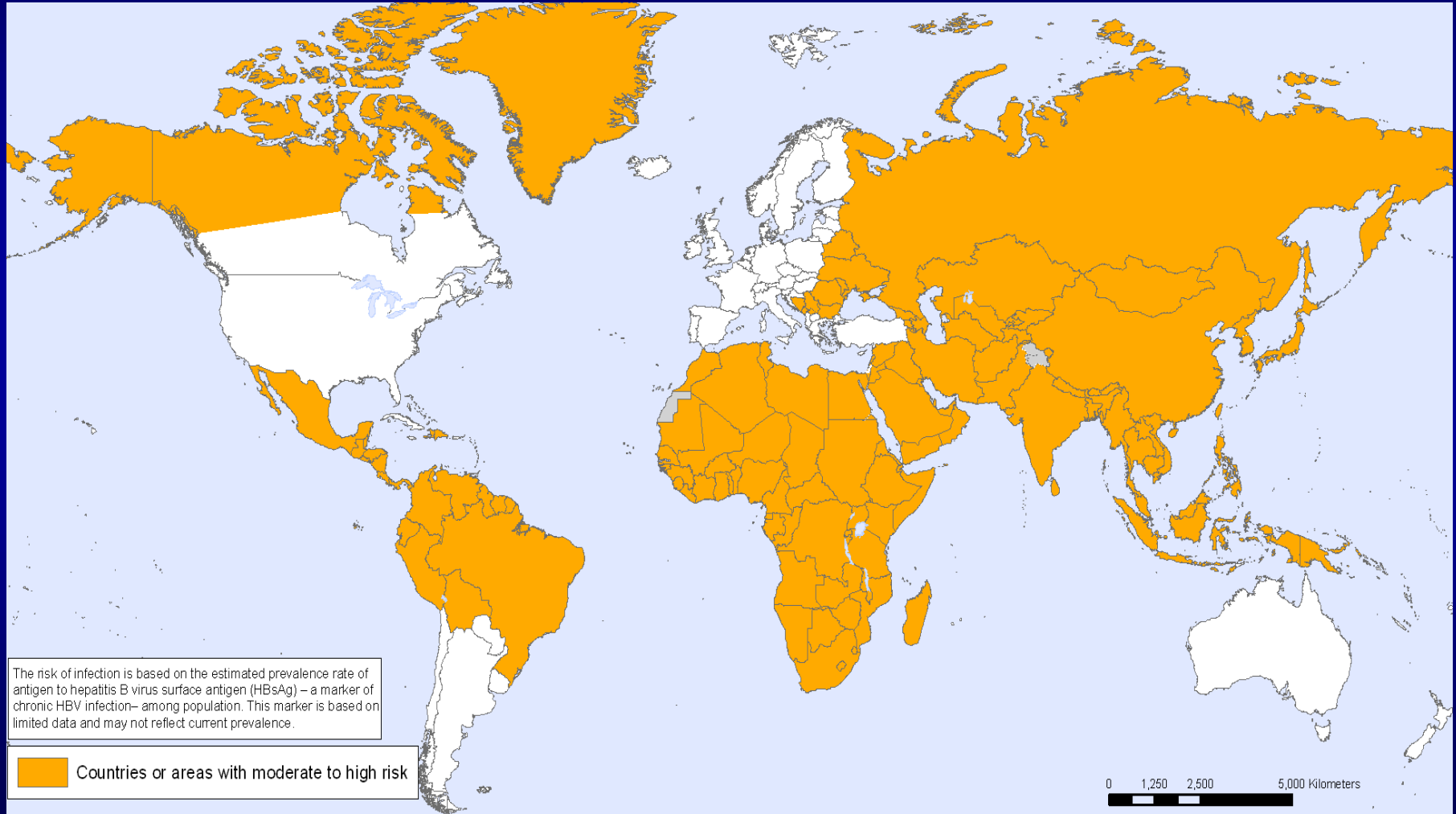


čeleď *Hepadnaviridae*, obalený DNA, 42 nm

Virus hepatitis B



Globální výskyt chronické infekce HBV

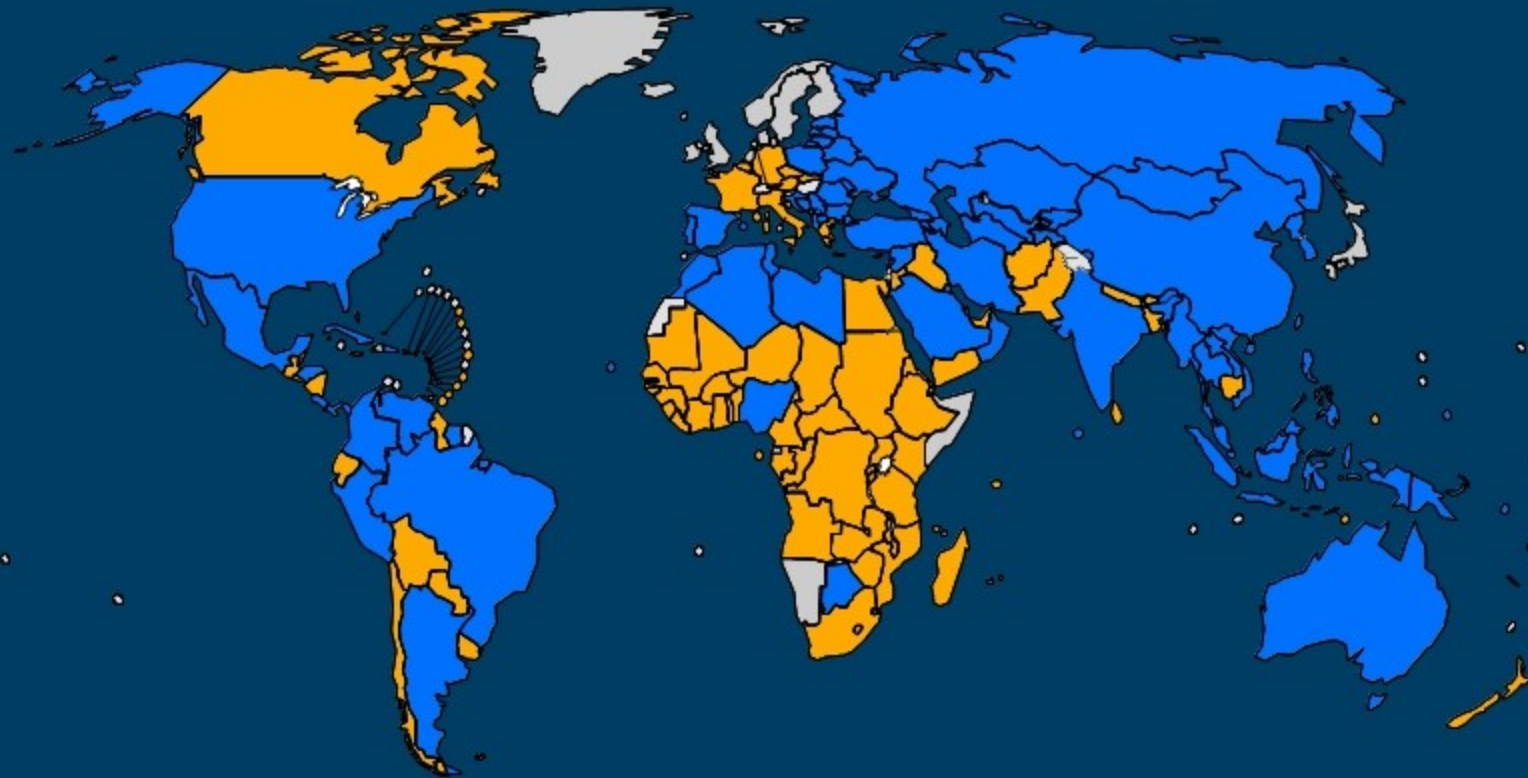


Virová hepatitida B ve světě




- jeden z největších globálních zdravotnických problémů současnosti
 - ✓ více než 2 miliardy infikovaných během života
 - ✓ 350-400 miliónů chronicky infikovaných osob - Čína (125 milionů), Brazílie (3,7 milionu), Korea (2,6 milionů), Japonsko (1,7 milionu), USA (více než 1 milion), Itálie (900 tisíc).
 - ✓ 25-40 % chroniků má CIH nebo HCC
 - ✓ 50 tisíc úmrtí ročně na fulminantní hepatitidu, 0,5-1,0 milion na CIH nebo HCC
 - ✓ plošná vakcinace – 177 zemí světa (2008)



Countries using HepB in national immunization schedule, 2008



Source: WHO/IVB database, 193 WHO Member States.
Data as of August 2009
Date of slide: 24 November 2009

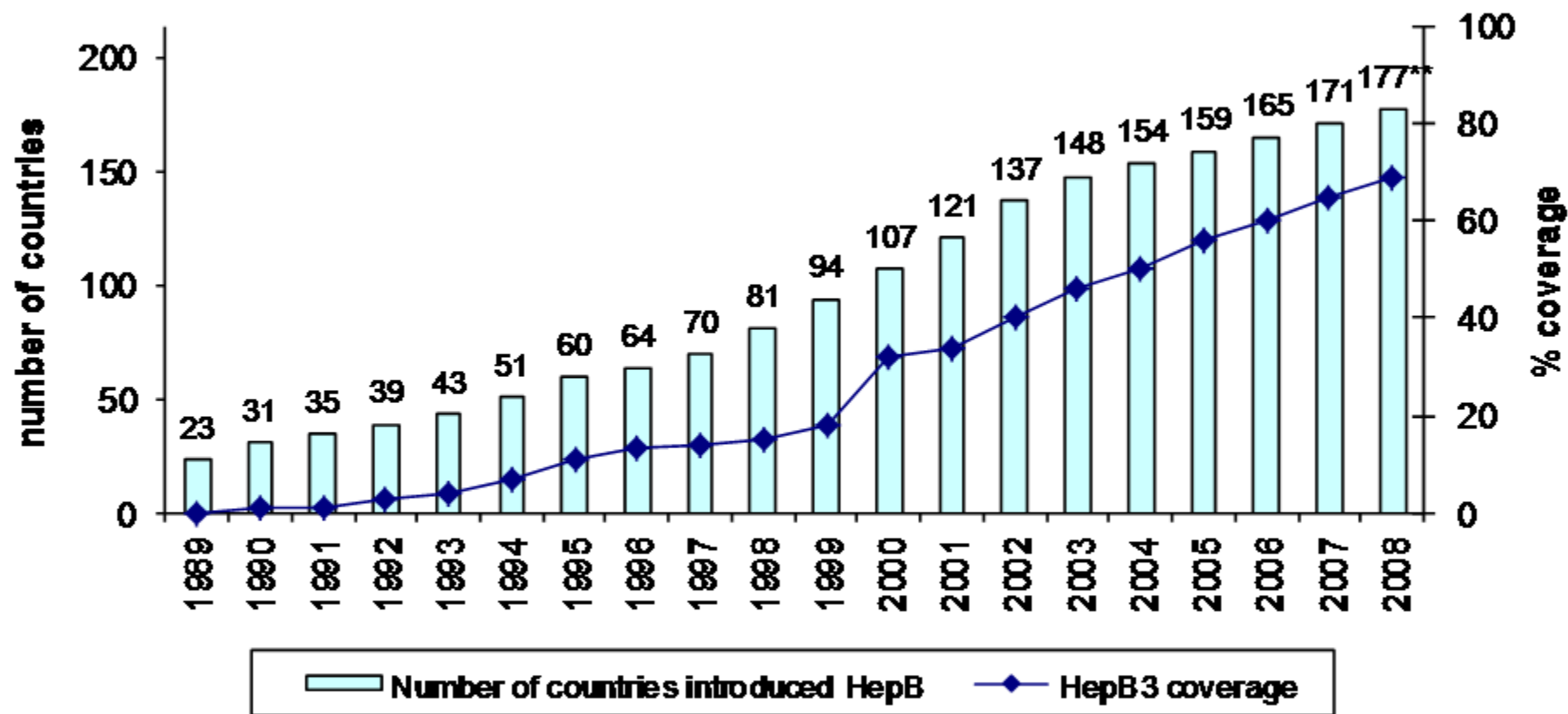
-  No HepB (16 countries¹ or 8%)
-  HepB no Birth Dose (92 countries² or 48%)
-  HepB with Birth Dose (85 countries³ or 44%)

¹includes three countries with adolescent immunization
²includes 21 countries with partial introduction
³includes India with partial introduction

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its boundaries, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
© WHO 2009. All rights reserved.



Number of countries having introduced HepB vaccine* and global infant coverage, 1989-2008



* Year of introduction can be the year of partial introduction

** Includes India and Sudan with partial introduction excluding 3 countries where HepB administered for adolescence

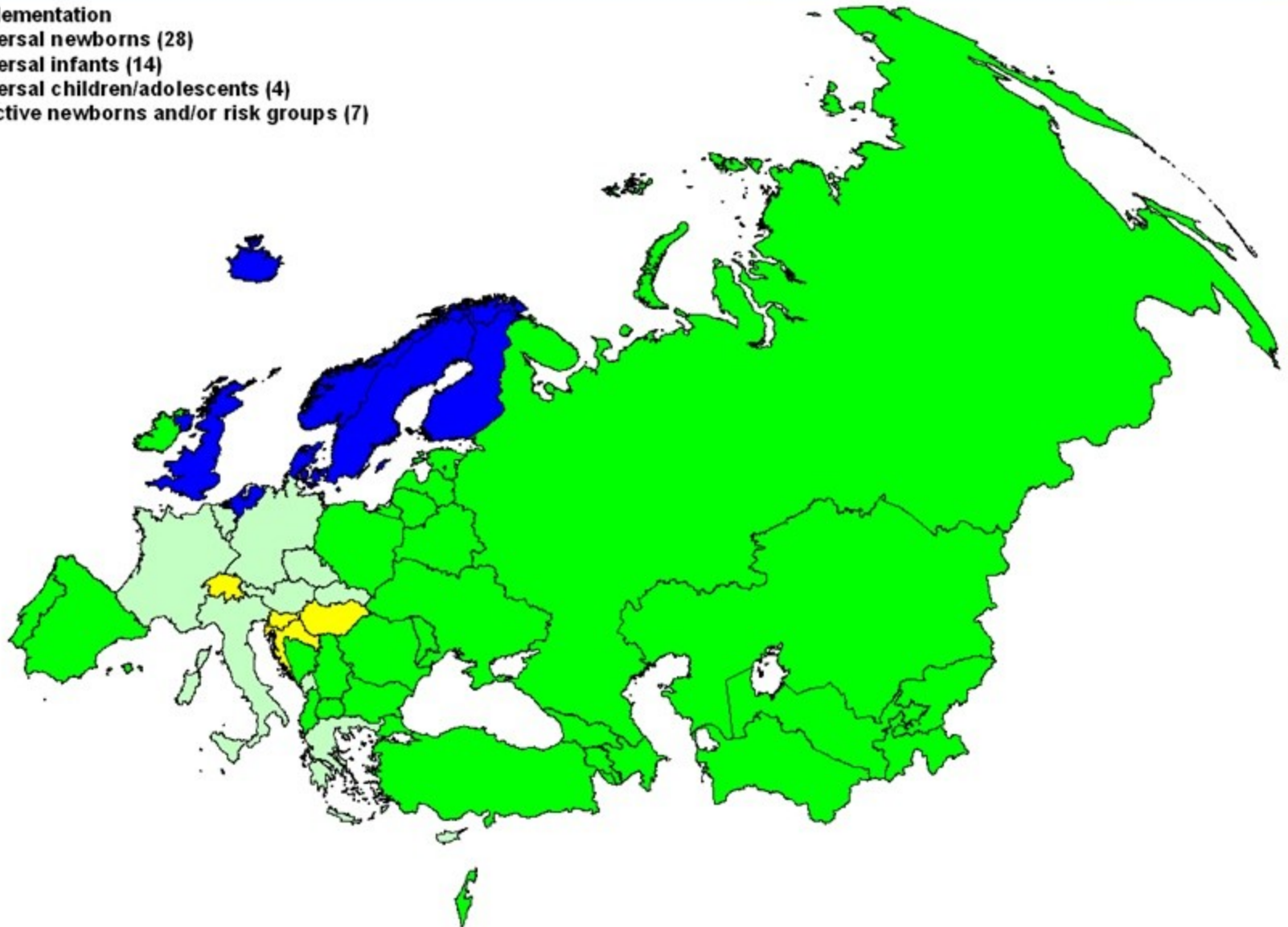
Source: WHO/UNICEF coverage estimates 1980-2008, August 2009, 193 WHO Member States. Date of slide: August 2009



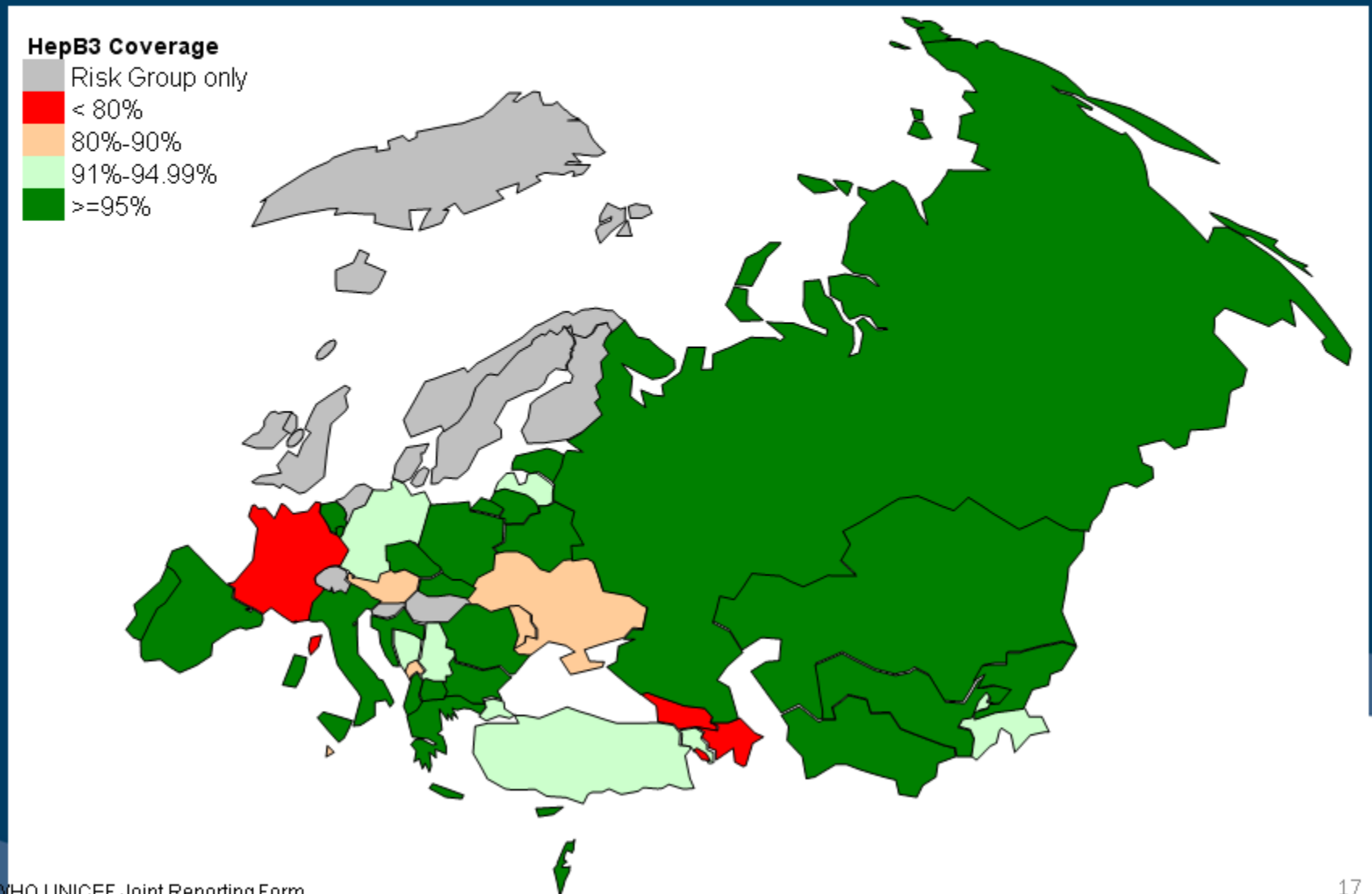
Hep B vaccine immunization policy WHO European Region, 2009

HepB Implementation

- Universal newborns (28)
- Universal infants (14)
- Universal children/adolescents (4)
- Selective newborns and/or risk groups (7)



HepB 3 Coverage, WHO European Region, 2009



Epidemiologie VH B

- Přenos infekce v rozvinutých zemích
 - ✓ sexuálním stykem
 - ✓ kontaminovanými jehlami a stříkačkami
 - ✓ orgánovými a tkáňovými transplantáty
 - ✓ krví a krevními produkty
 - ✓ vertikálně
- Kdo je především v riziku infekce v rozvinutých zemích?
 - ✓ promiskuitní osoby
 - ✓ injekční uživatelé drog

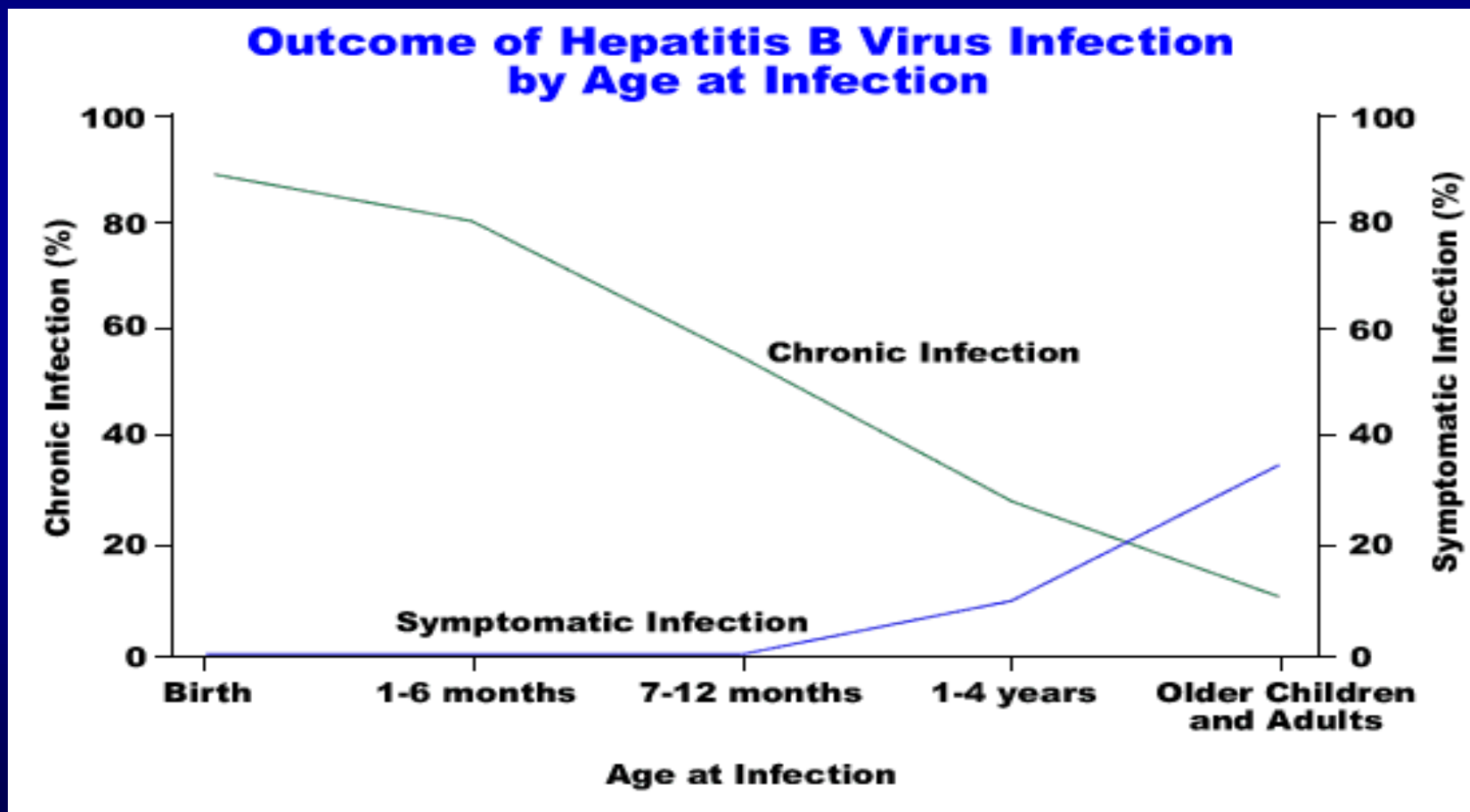


Klinický obraz VH B

- **ID** 30 – 180 dní (většinou 2 – 3 měsíce)
- **prodromy** – hlavně chřipkové příznaky
- **ikterická forma**: < 5 let < 10%, > 5 let (30–50%)
- **chronicita**: novorozenci > 90%, děti 30-40%, dospělí 1-5%
- **fulminantní hepatitida**: < 1%
- **mortalita na chronickou VH B**: 15 – 25%



Tíže onemocnění a pravděpodobnost přechodu do chronicity dle věku



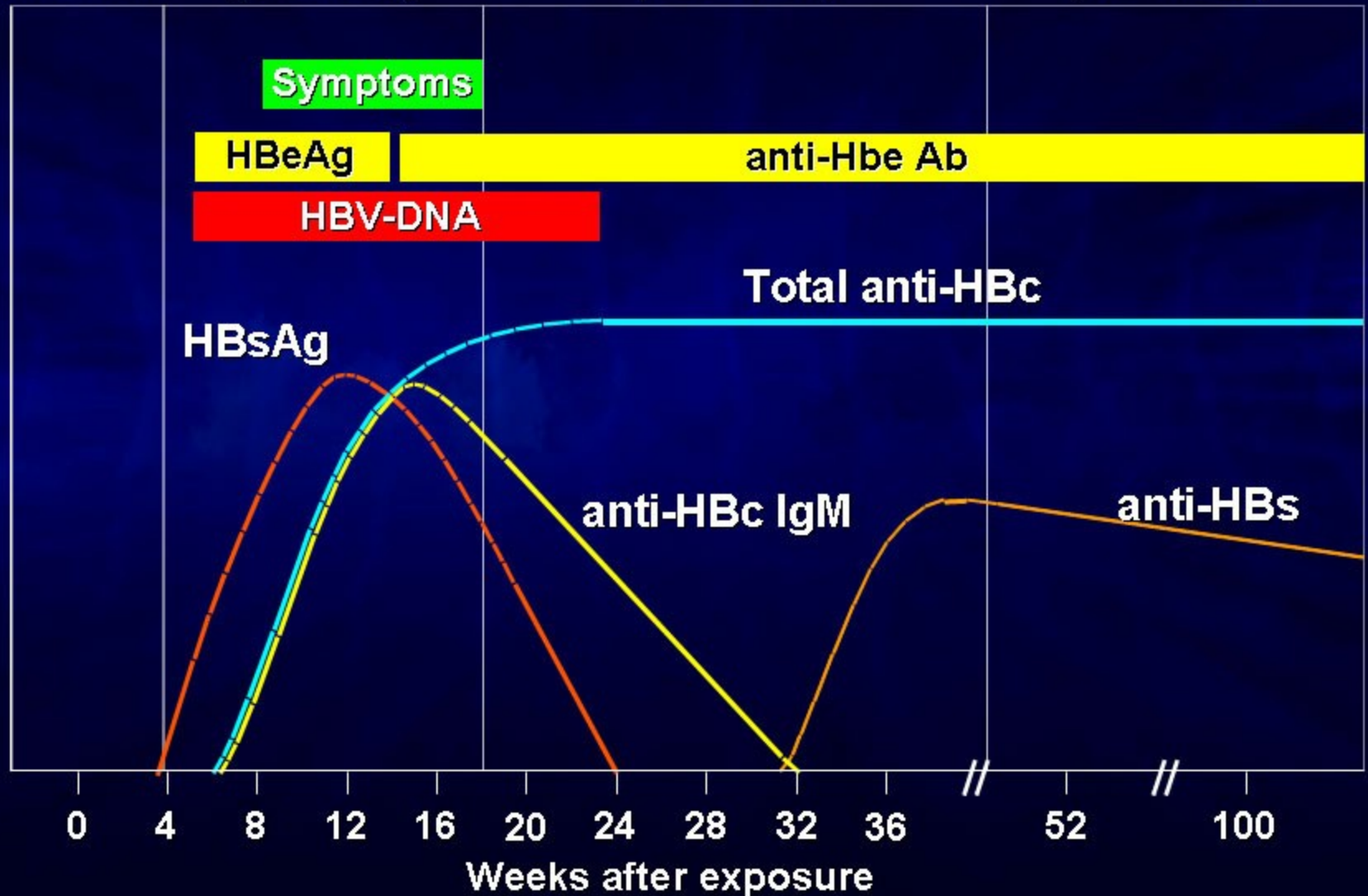
Acute Hepatitis B

Incubation
4-12 weeks

Acute infection
(2-12 weeks)

Early recovery
(12-24 weeks)

Recovery
(24-48 weeks)

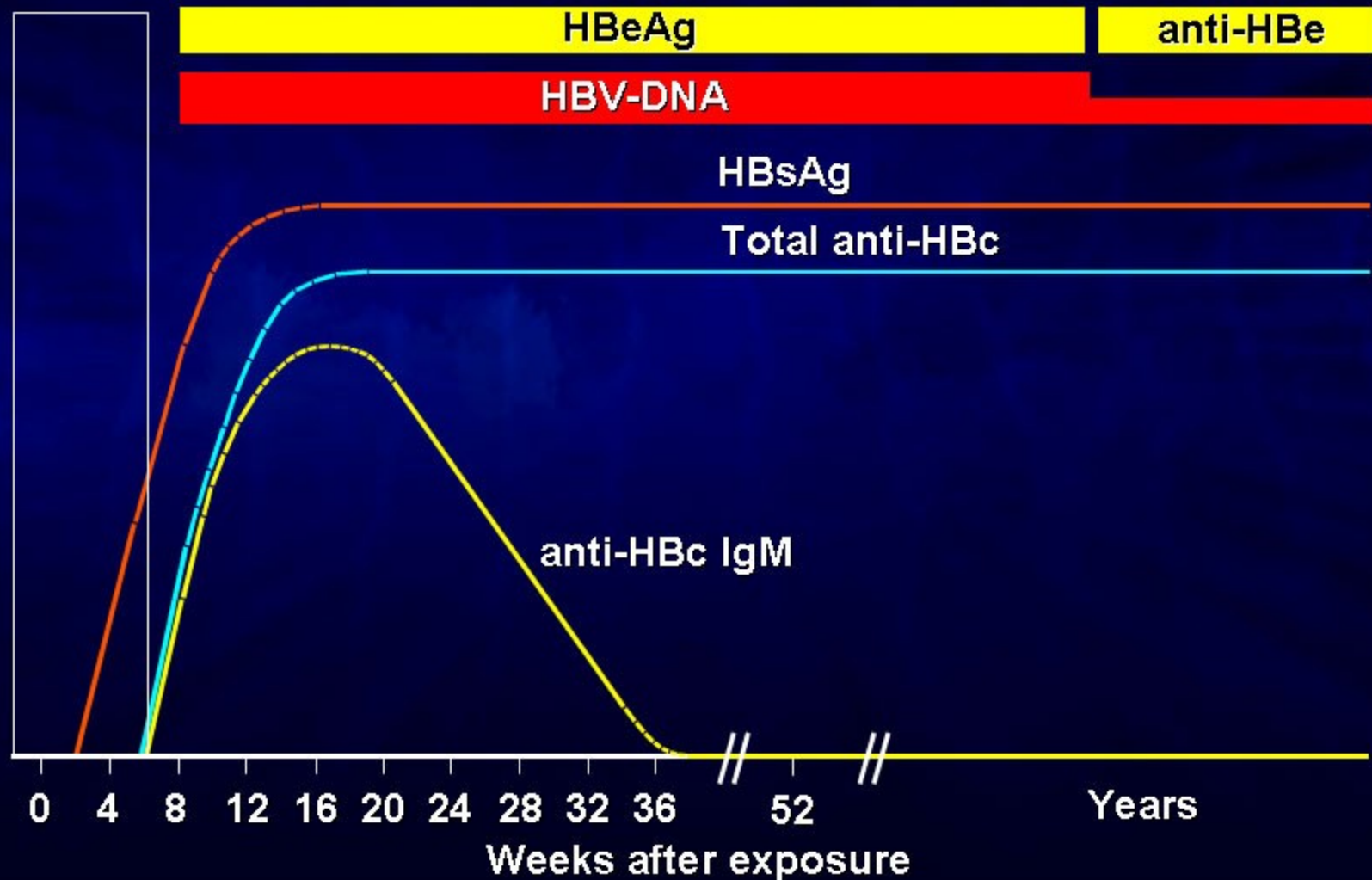


Chronic Hepatitis B (HBeAg+)

Incubation
(4-12 wk)

Acute
(6 months)

Chronic
(Years)

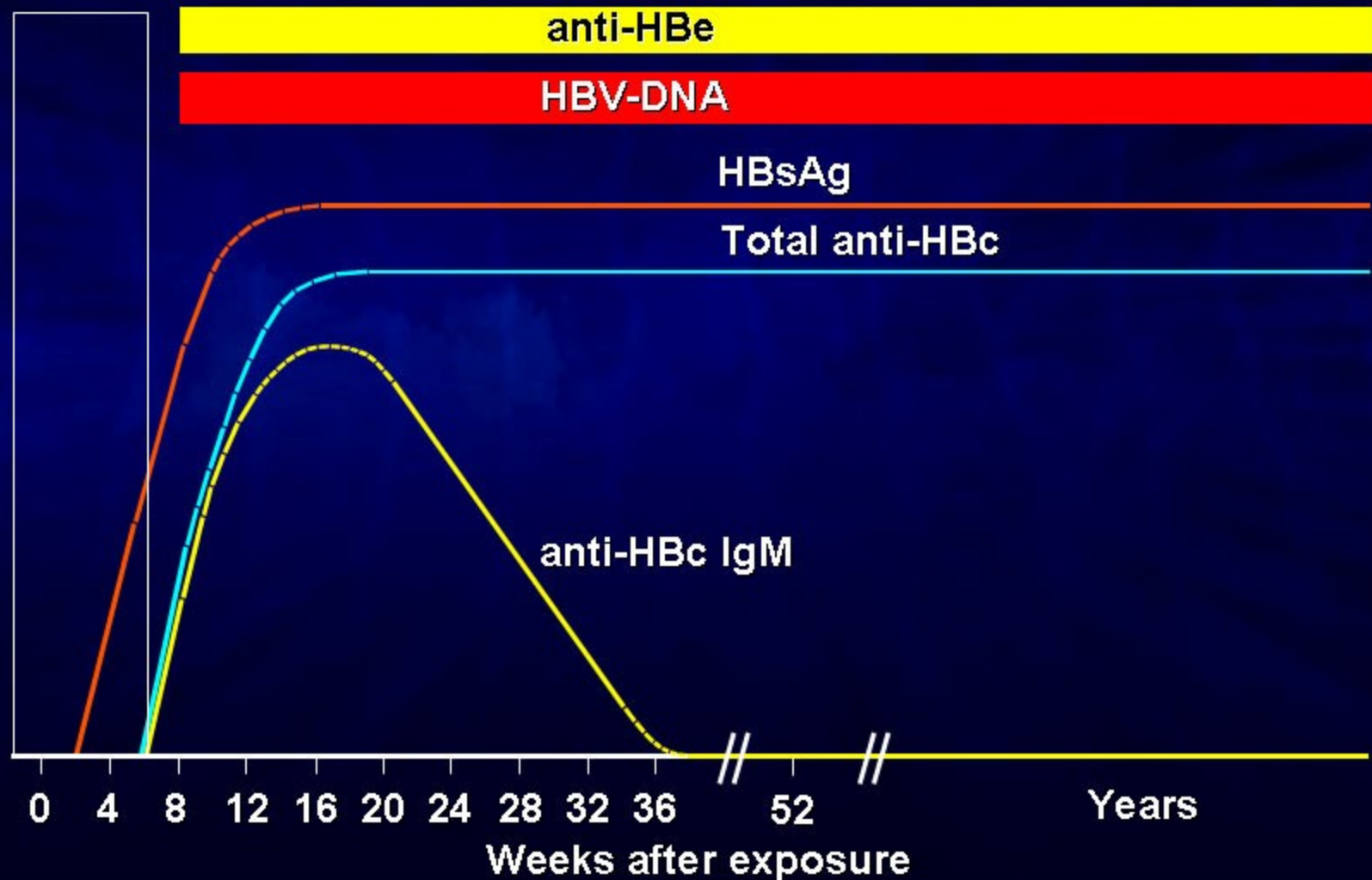


Chronic Hepatitis B (HBeAg-)

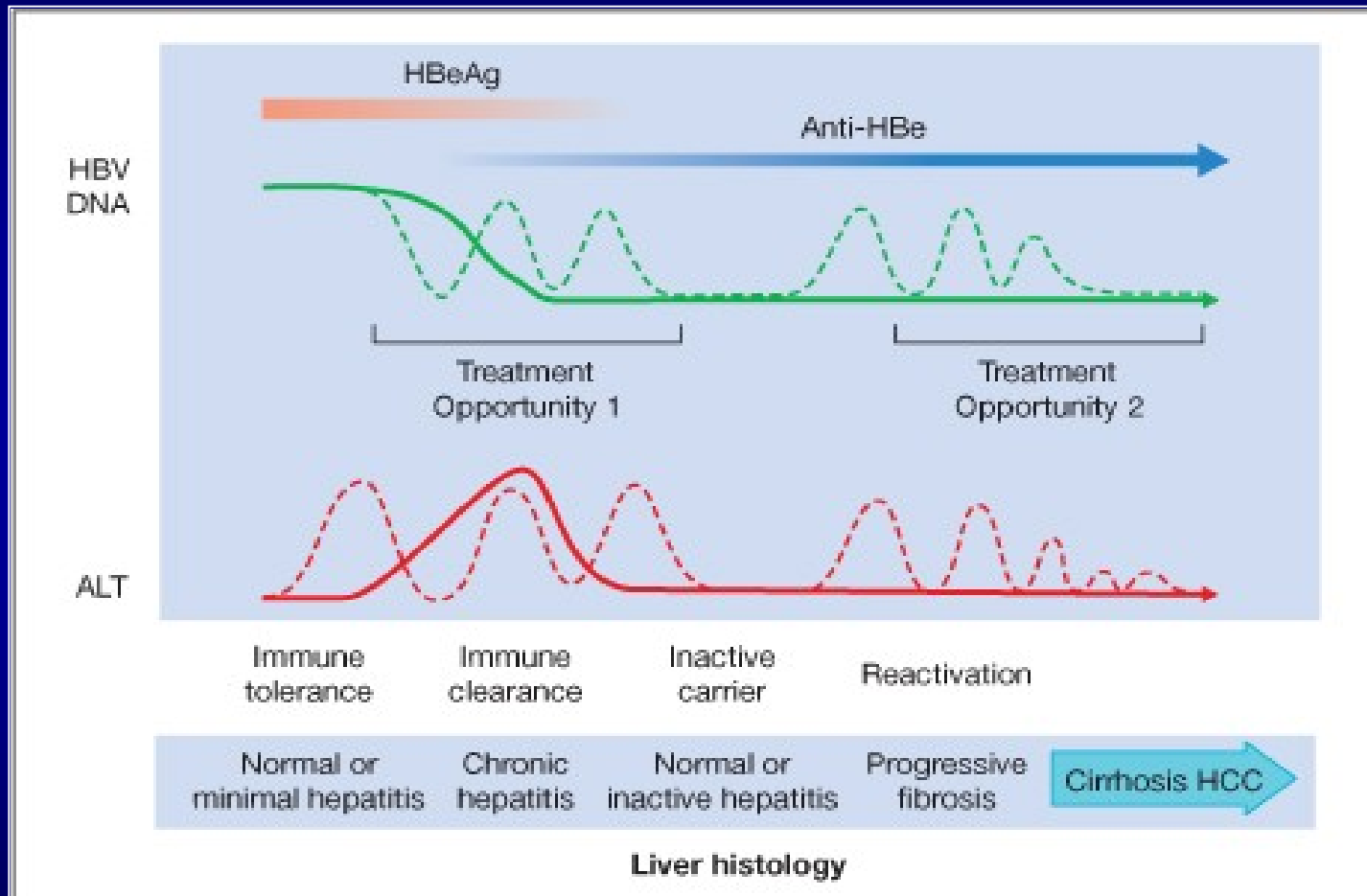
Incubation
(4-12 wk)

Acute
(6 months)

Chronic
(Years)



Přirozený vývoj chronické infekce HBV



Léčba hepatitidy B

Těžká protražovaná nebo fulminantní akutní VH B

- Antivirová léčba není většinou nutná
- > 95% dospělých imunokompetentních pacientů se spontánně uzdraví
- Několik malých studií ukázalo, že lamivudin zlepšuje přežití u pacientů s těžkou nebo fulminantní hepatitidou – většinou srovnání s historickými daty
- Hlavní cíl léčby: zábrana vzniku jaterního selhání a nutnosti transplantace jater
- Problém: nejednotná definice těžké nebo fulminantní hepatitidy B

Kondili LA, et al. *J Viral Hepatitis* 2004;11:427-431
Tillmann HL, et al. *J Viral Hepatitis* 2006;13:256-263

Hlavní cíl léčby chronické hepatitidy B

- **prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu** prostřednictvím prevence progresu do jaterní cirhózy, vzniku dekompenzace cirhózy a HCC
- předpokladem pro dosažení tohoto cíle je trvalá suprese virové replikace spojená s redukcí histologické aktivity, což zmenšuje riziko vzniku cirhózy a HCC
- **infekce HBV nemůže být trvale eradikována** vzhledem k persistenci cccDNA v jádrech infikovaných hepatocytů



Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B



Časově omezená léčba

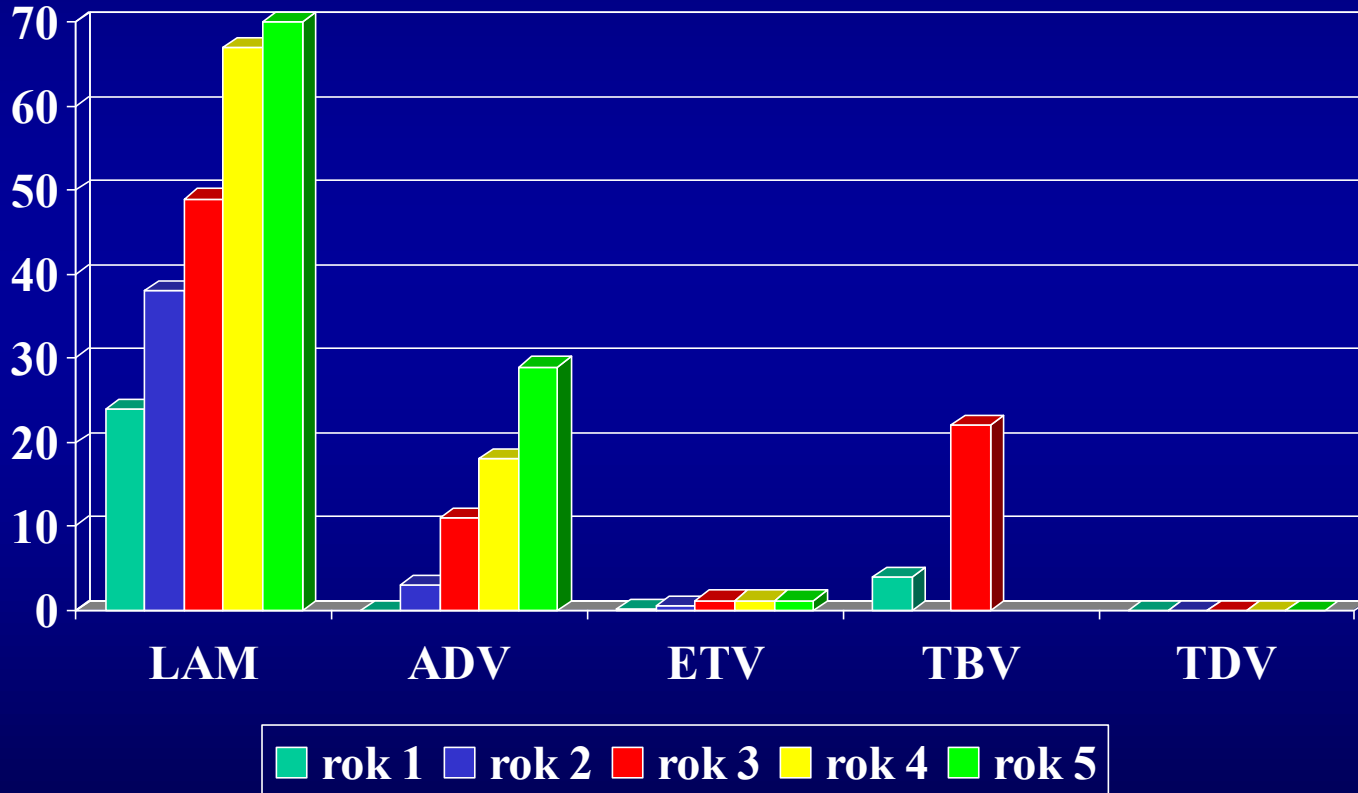
- pegylovaný interferon alfa-2a (Pegasys[®]) - 180 μ g 1 týdně, 48 týdnů
- konvenční interferon alfa-2a nebo alfa-2b (5MU denně, 10 MU 3 týdně, 6 měsíců)
 - málo vhodných pacientů
 - menší účinnost u HBeAg negativních
 - nevhodný u vysoké virémie a genotypů C a D
 - řada kontraindikací a nežádoucích účinků
 - cena

Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B

Časově neomezená léčba, většinou trvalá

- ✓ u HBeAg pozitivních 6-12 měsíců po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe
- ✓ u HBeAg negativních 6-12 měsíců po sérokonverzi HBsAg/anti-HBs
- entecavir (Baraclude[®]) - 0,5 mg denně naivní, 1 mg denně rezistentní na LAM
- tenofovir (Viread[®]) - 245 mg denně u naivních i LAM-rezistentních
- lamivudin (Zeffix[®]) -100 mg denně – jen akutní VH B, zábrana rekurence, reaktivace HBV
- adefovir dipivoxil (Hepsera[®]) - 10 mg denně – v kombinaci s LAM u LAM-rezistentních, méně účinný než tenofovir, postupně tenofovirem nahrazován
- telbivudin (Sebivo[®], Tyzeka[®]) - 600 mg denně – jen o málo lepší než LAM (rezistence, účinnost), v ČR nepoužíván, nepoměr mezi cenou a účinností

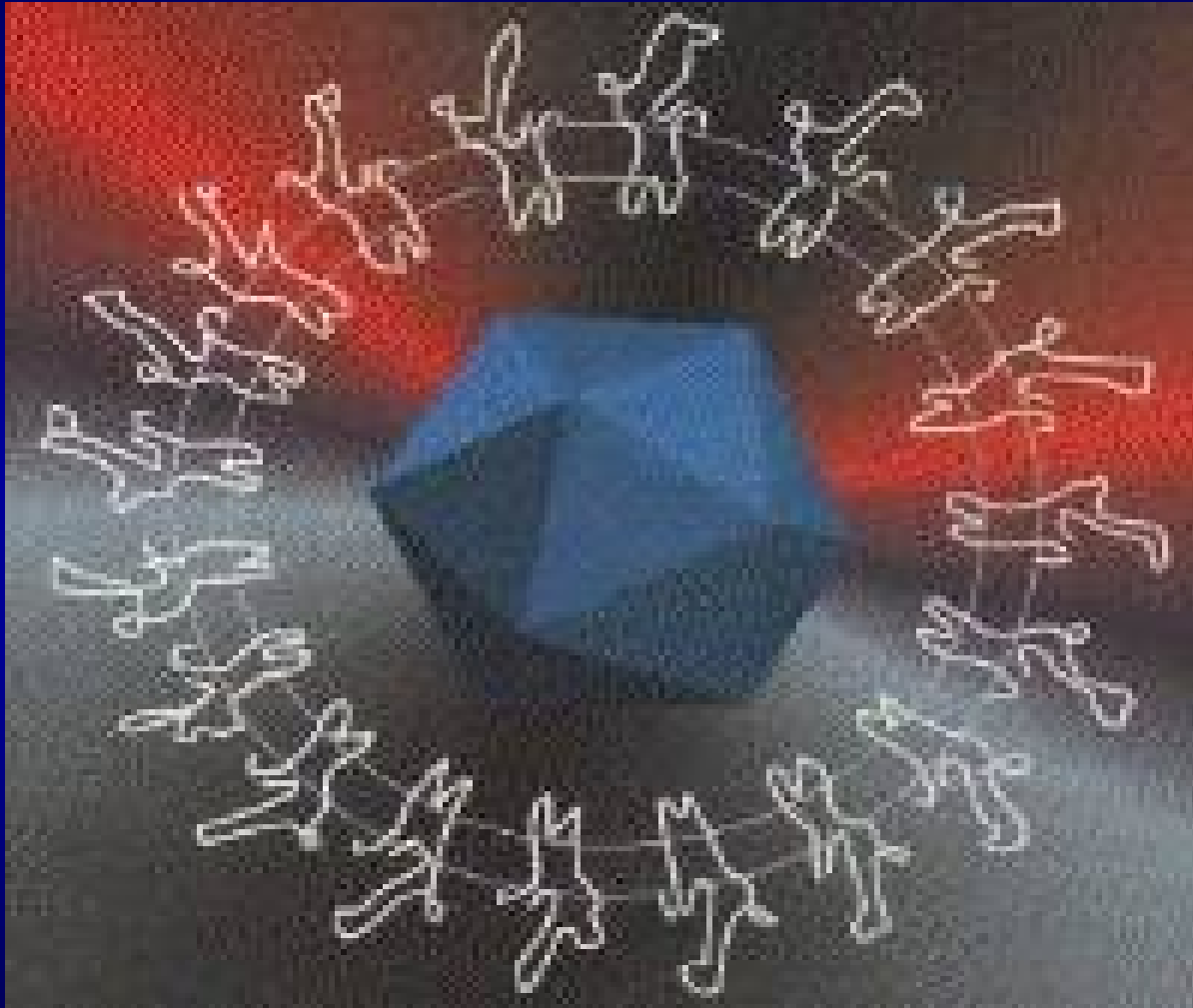
Nárůst rezistence během léčby NA



Studie měly různý design a různé cíle léčby

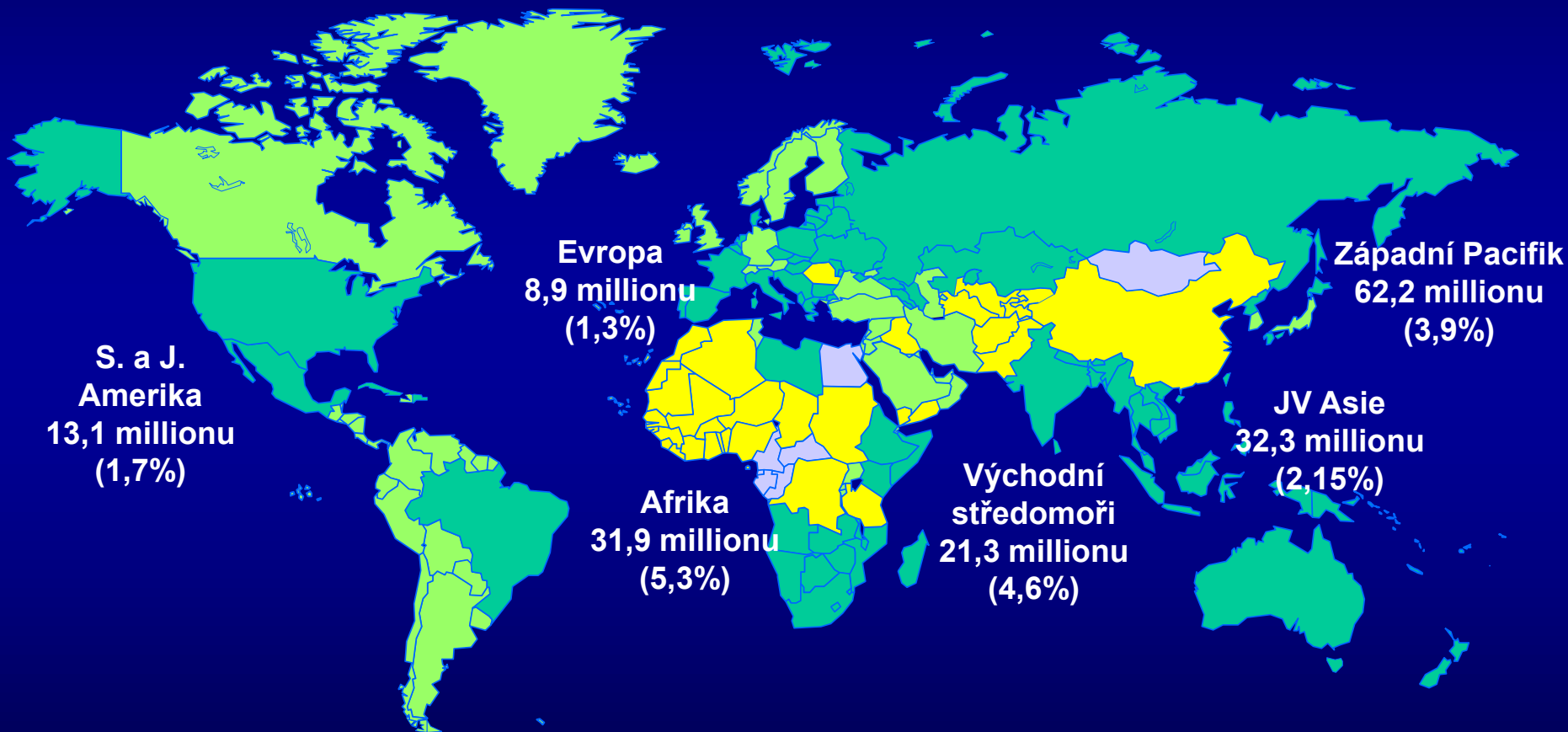
EASL 2009, ČHS/SIL 2009

Virus hepatitidy C



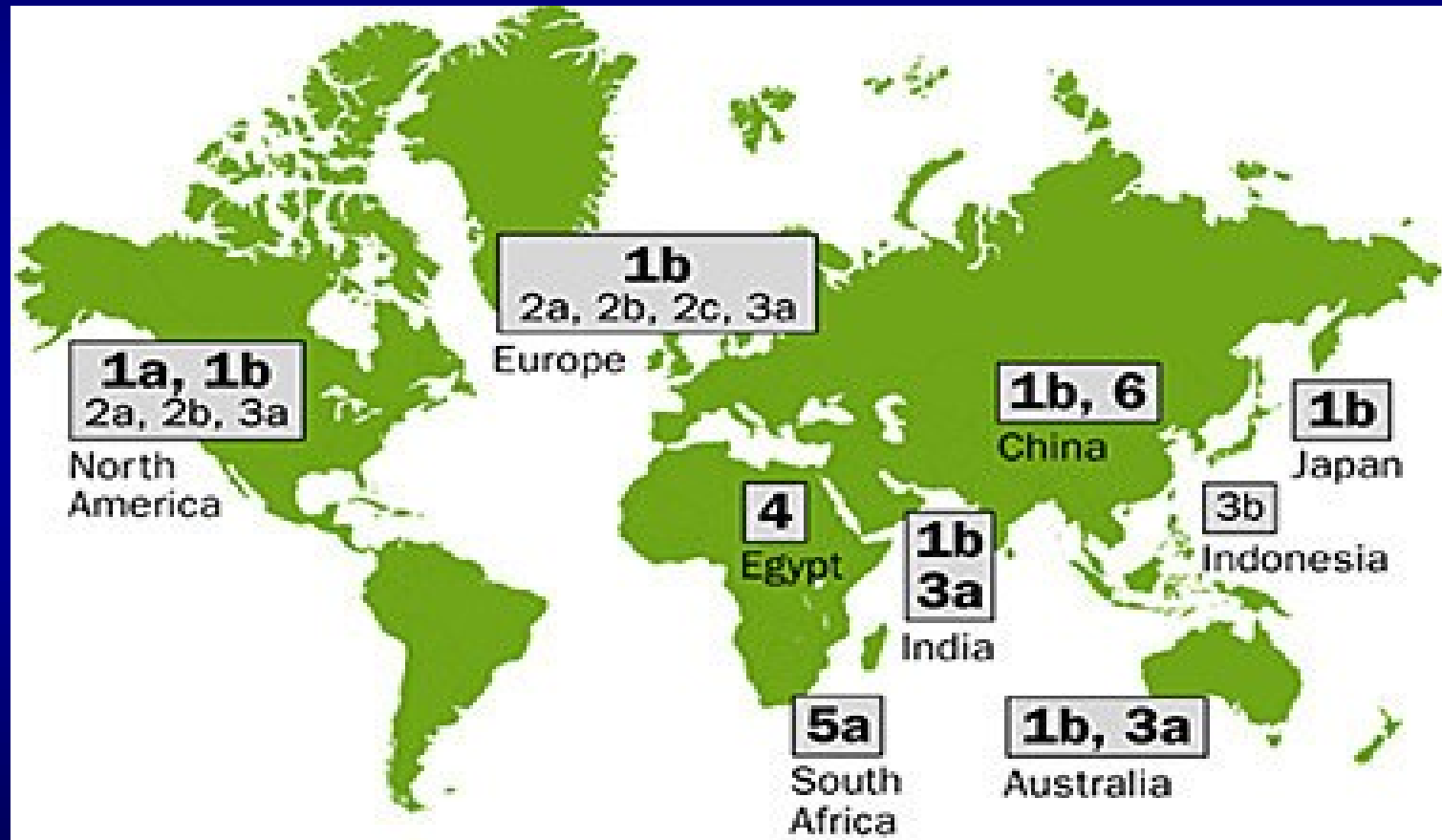
Čeľeď *Flaviviridae*, rod *Hepacivirus*, obalený RNA virus 60 nm

Odhadem 170 milionů infikovaných HCV



World Health Organization. Wkly Epid Rec .1999;74:425-427. World Health Organization. Hepatitis C: Global Prevalence: Update. 2003. Farci P, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:103-126. Wasley A, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:1-16.

Distribuce genotypů HCV





Virová hepatitida C

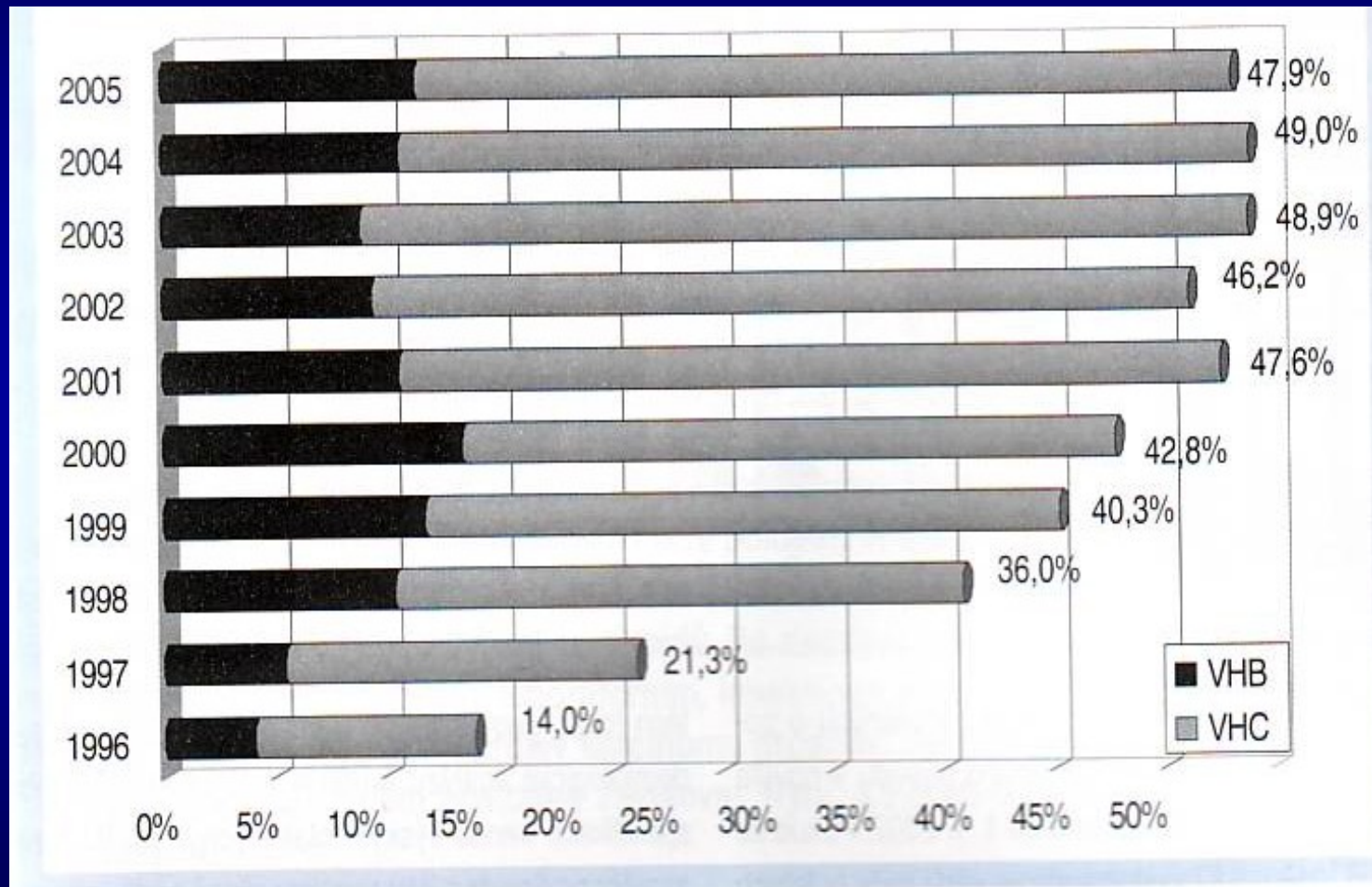
- **velký globální zdravotnický problém**
- ✓ asi 3% světové populace chronicky infikována
- ✓ v rozvinutých zemích tvoří asi 20 % všech akutních VH, 70 % chronických VH, 40 % cirhóz, 60 % karcinomů jater a indikace k 30 % transplantací jater
- **v České republice**
- ✓ prevalence podle výsledků sérologických přehledů byla v roce 2001 0,2 %
- **není možnost ani aktivní, ani pasivní imunizace**

Epidemiologie hepatitidy C

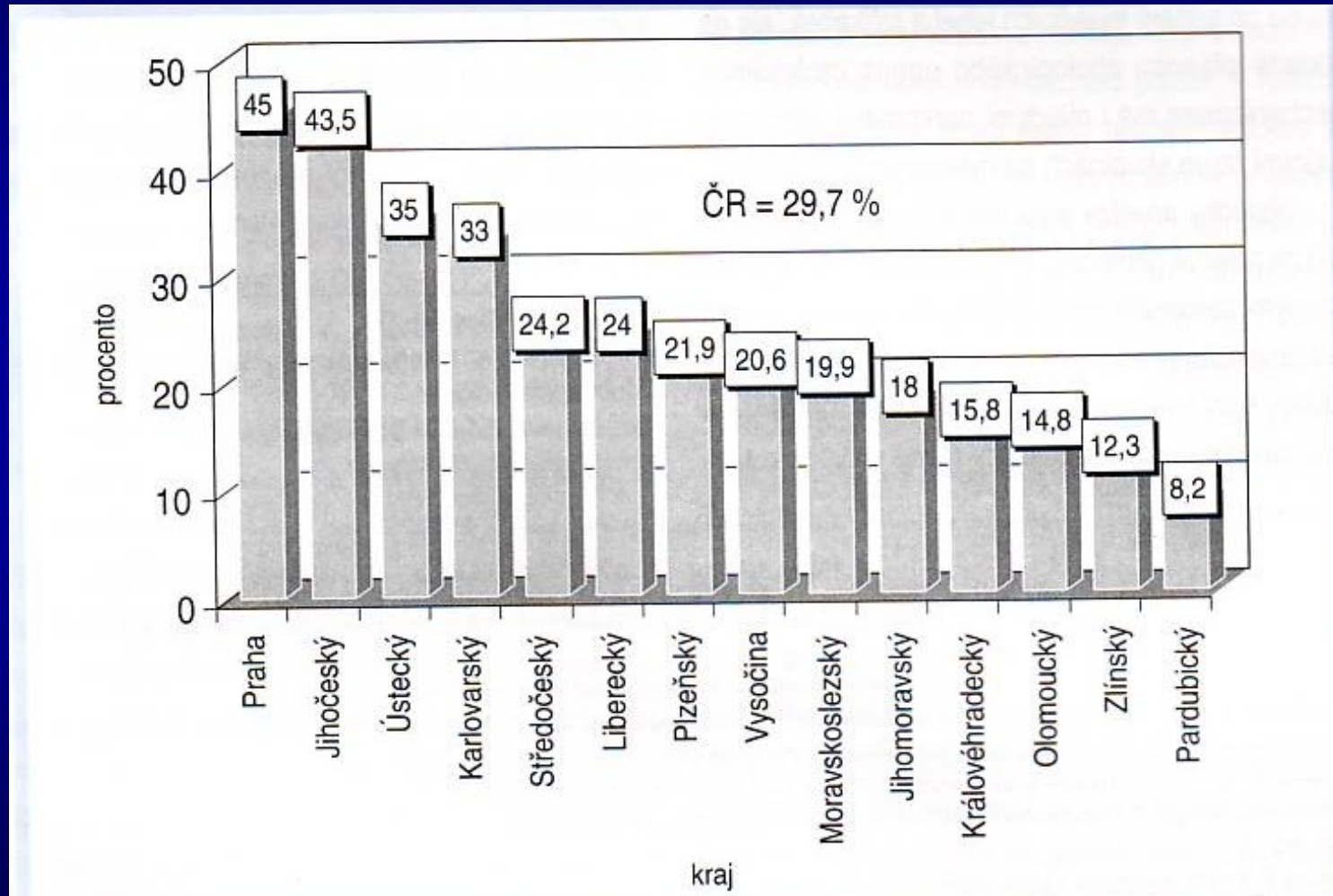
- přenos:
 - ✓ krví a krevními produkty
 - ✓ kontaminovanými jehlami a stříkačkami
 - ✓ sexuálně (vzácně)
 - ✓ vertikálně (vzácně)
- Kdo je především v současnosti ohrožen VH C?
 - ✓ injekční uživatelé drog
- onemocnění je většinou diagnostikováno až v chronickém stadiu



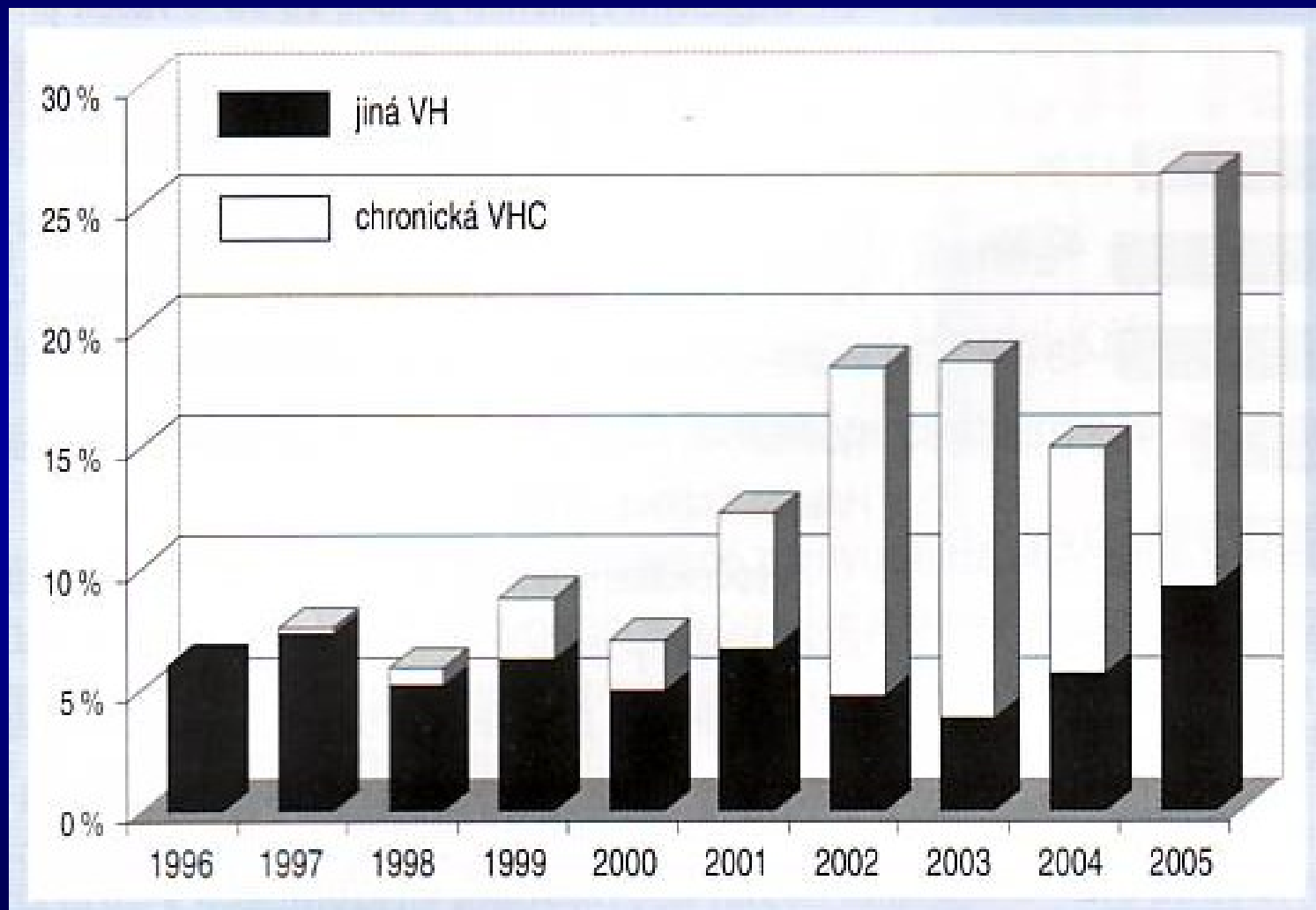
Podíl IUD na celkovém počtu hlášených VH B a C – EPIDAT 1996-2005



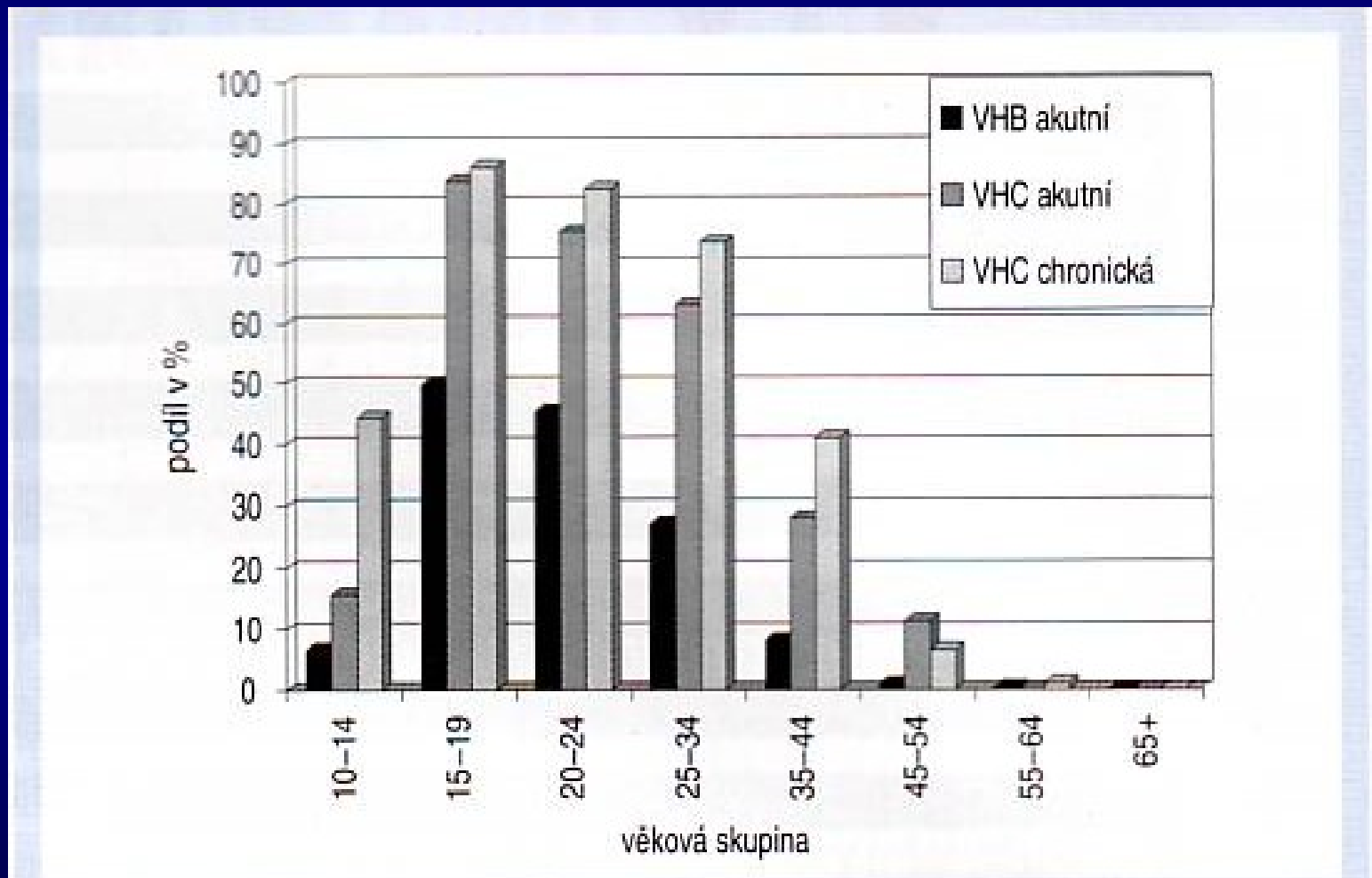
Podíl IUD na celkovém počtu hlášených VH v různých krajích – EPIDAT 1996-2005



Podíl osob ve výkonu trestu na celkovém počtu VH u IUD – EPIDAT 1996-2005



Podíl IUD na celkovém počtu hlášených VH dle věku a dg – EPIDAT 1996-2005



Průběh virové hepatitidy C

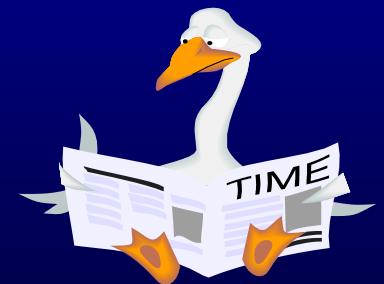
- Akutní hepatitida většinou asymptomatická - uniká pozornosti.
- Pravděpodobnost přechodu do chronicity vysoká (40-50% až 90-100%).

Vyšší pravděpodobnost chronicity:

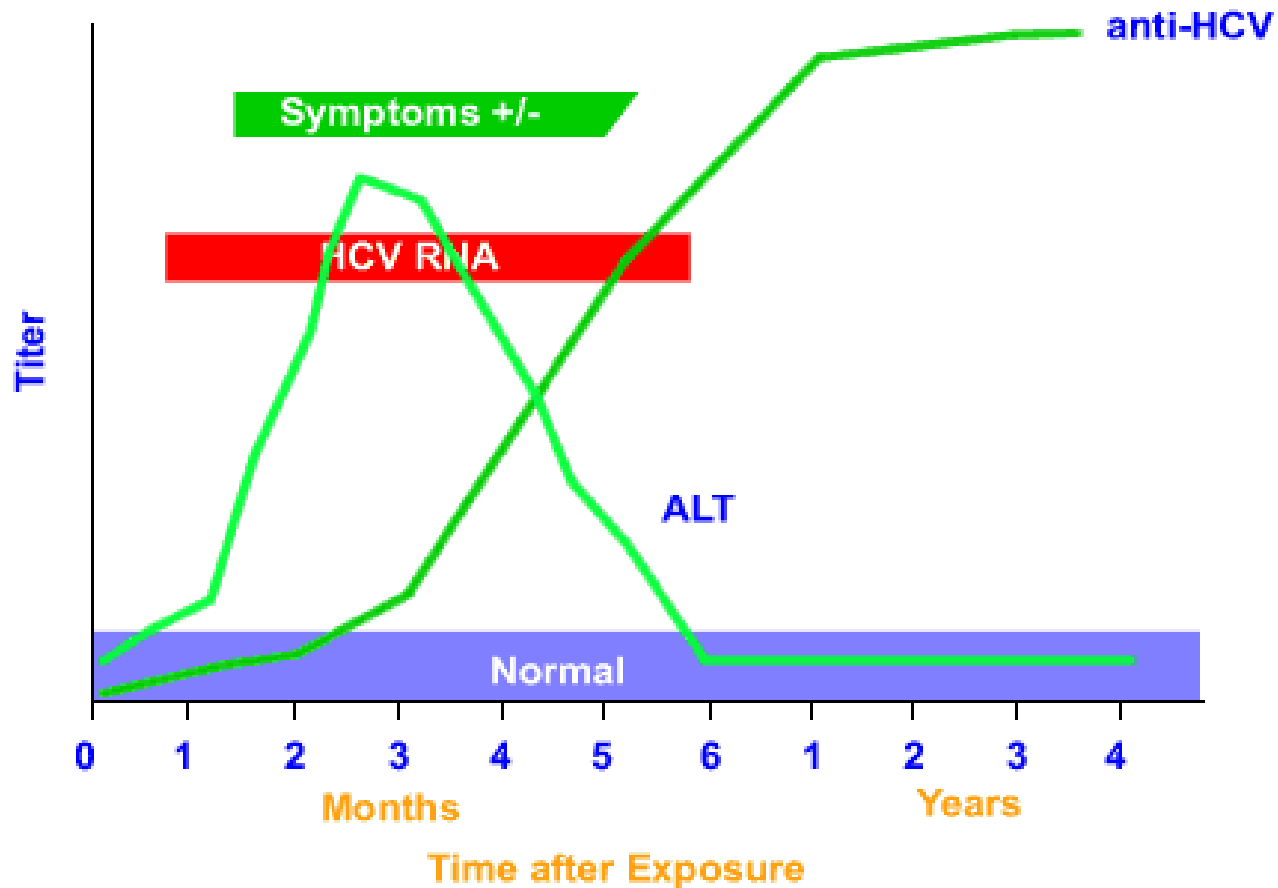
- ⇒ vyšší věk
- ⇒ větší infekční dávka (transfuze versus injekční stříkačky)
- ⇒ současná infekce HBV, HIV
- ⇒ abusus alkohol
- ⇒ imunodeficiency
- ⇒ asymptomatický, anikterický průběh akutní VH C, nízká maximální aktivita ALT, kolísání ALT.

Průběh virové hepatitidy C

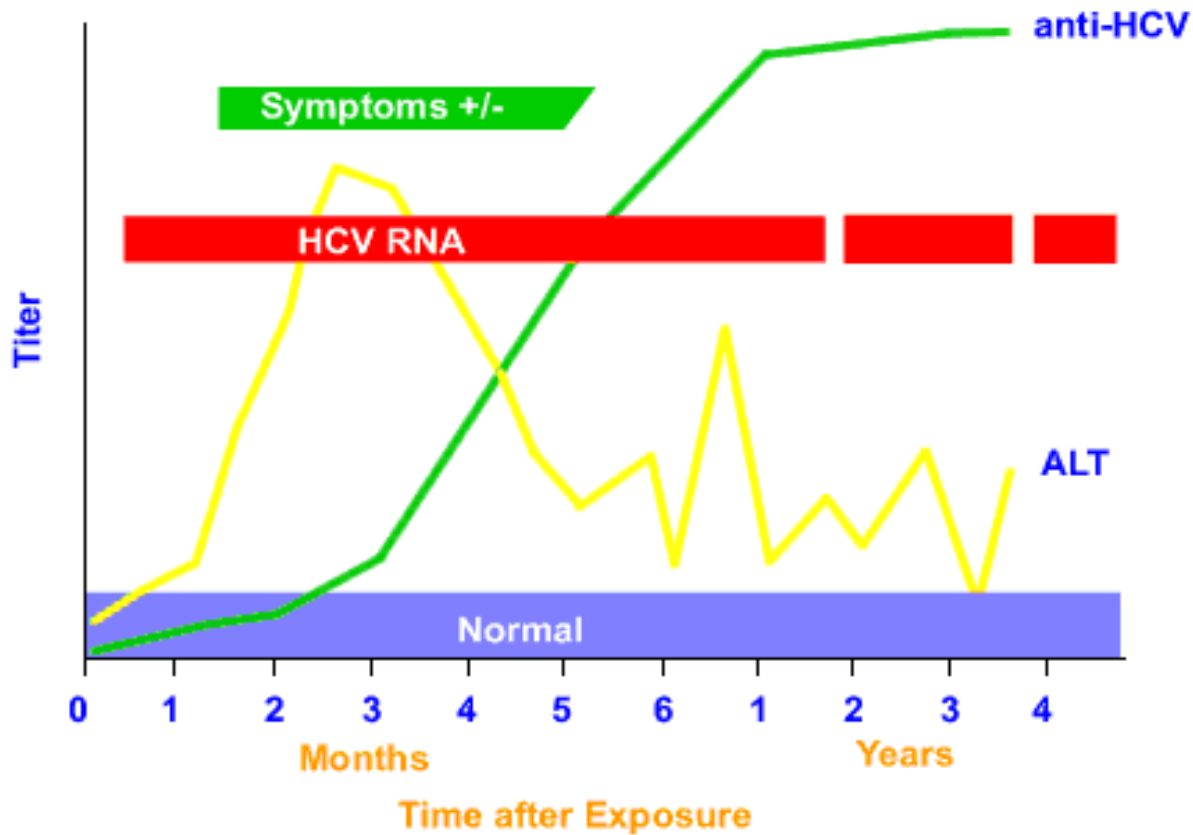
- ⇒ u 5-25% pacientů s chronickou VH C se během 25-30 let vyvine cirhóza jaterní, u žen a infikovaných v dětství 1%-3% během 20-30 let
- ⇒ dekompenzace CIH v 30% během 10 let, HCC vzniká ročně u 1-3 % cirhotiků, HCC bez CIH velmi vzácný
- ⇒ vývoj do CIH závisí na řadě faktorů:
 - ✓ věk (rychlejší progresse při infikování starších lidí)
 - ✓ alkohol
 - ✓ obezita
 - ✓ imunosuprese včetně koinfekce s HIV
 - ✓ koinfekce s HBV



Sérologické nálezy u akutní VH C



Sérologické nálezy u chronické VH C



Léčba hepatitidy C

Standardní léčba chronické hepatitidy C

genotypy 1,4

- ✓ PEG-IFN + RBV (1000-1200mg) - 48 týdnů
- ✓ PEG-IFN + RBV + DAA (boceprevir nebo telaprevir)
– délka léčby podle odpovědi na léčbu – 24-48 týdnů

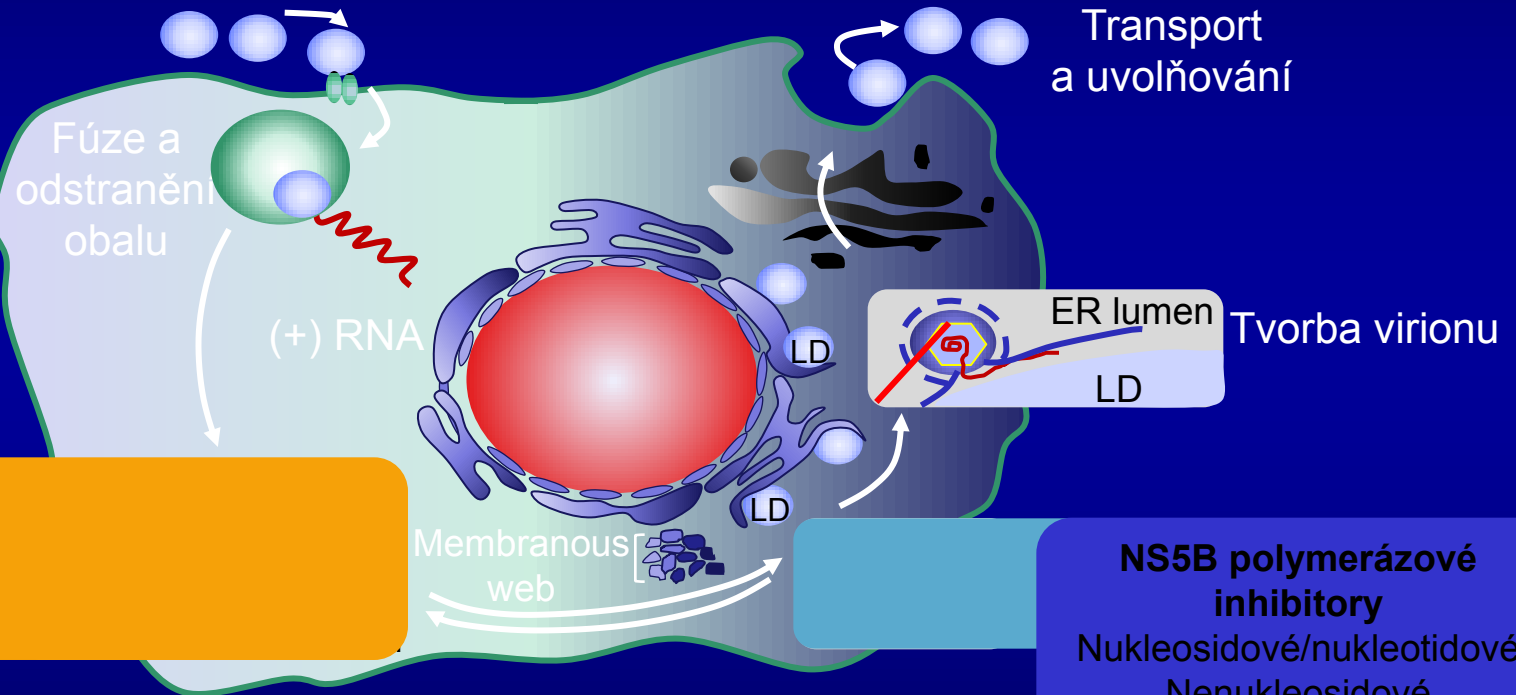
genotypy 2-3

- ✓ PEG-IFN+RBV (800 mg) – 24 týdnů

Životní cyklus HCV a cíle pro DAA

Vazba na receptor a endocytóza

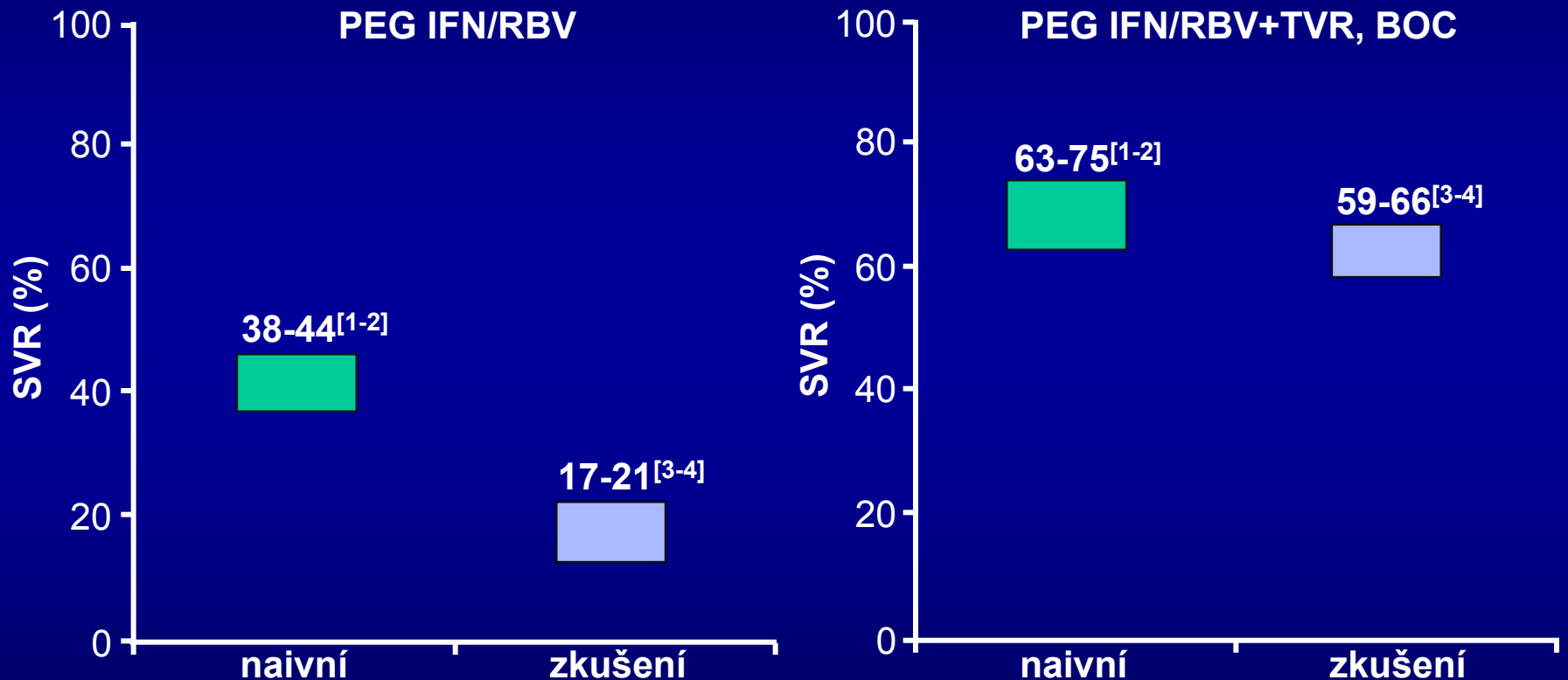
Transport
a uvolňování



Translace a tvorba
polyproteinu

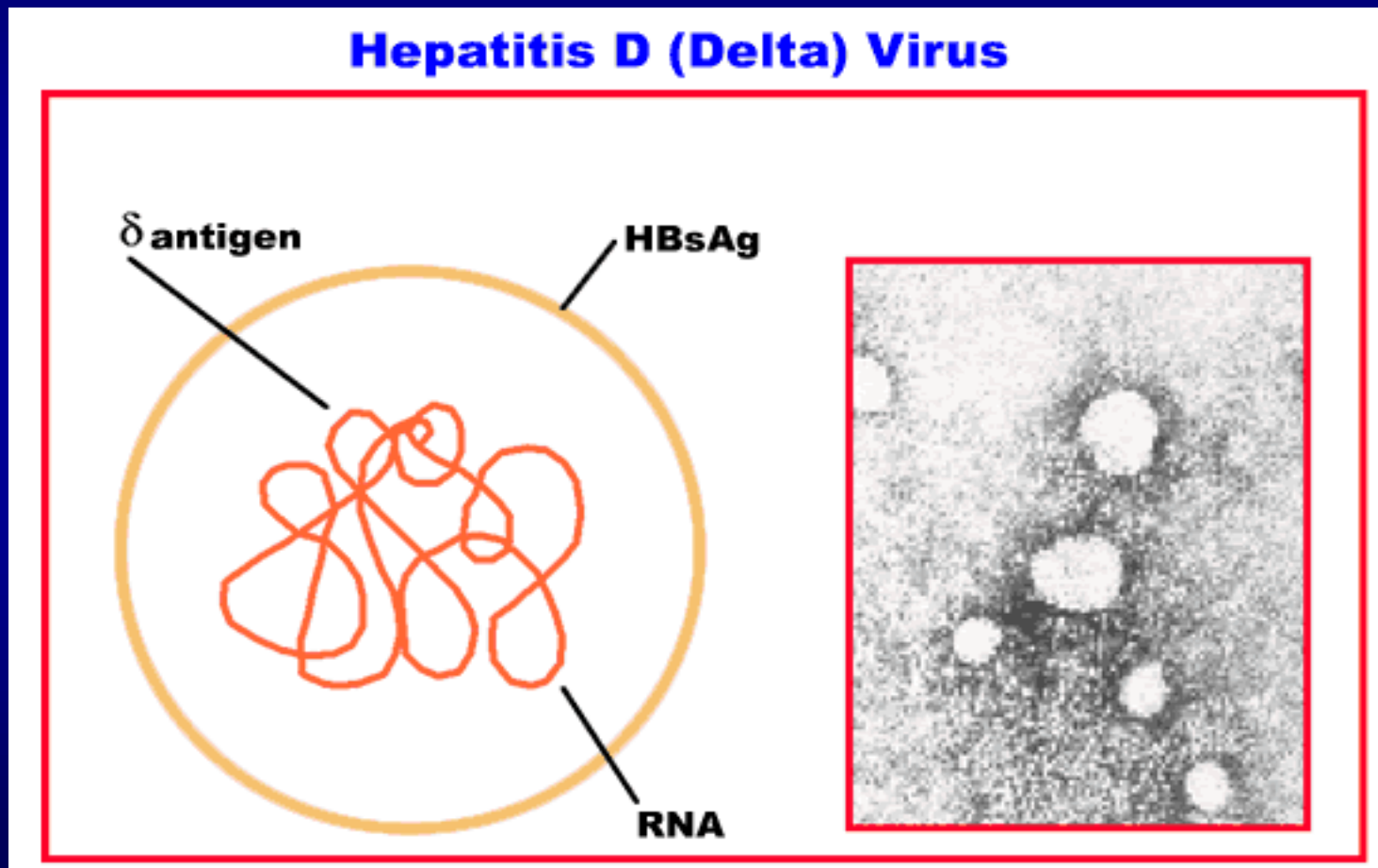
*Role v životním cyklu HCV není zatím jasně známa

SVR ve studiích s TVR a BOC u G-1 naivních a zkušených pacientů



1. Poordad F, et al. AASLD 2010. Abstract LB-4. 2. Jacobson IM, et al. AASLD 2010. Abstract 211. 3. Bacon BR, et al. AASLD 2010. Abstract 216. 4. Foster GR, et al. APASL 2011. Abstract 1529.

Virus hepatitidy D



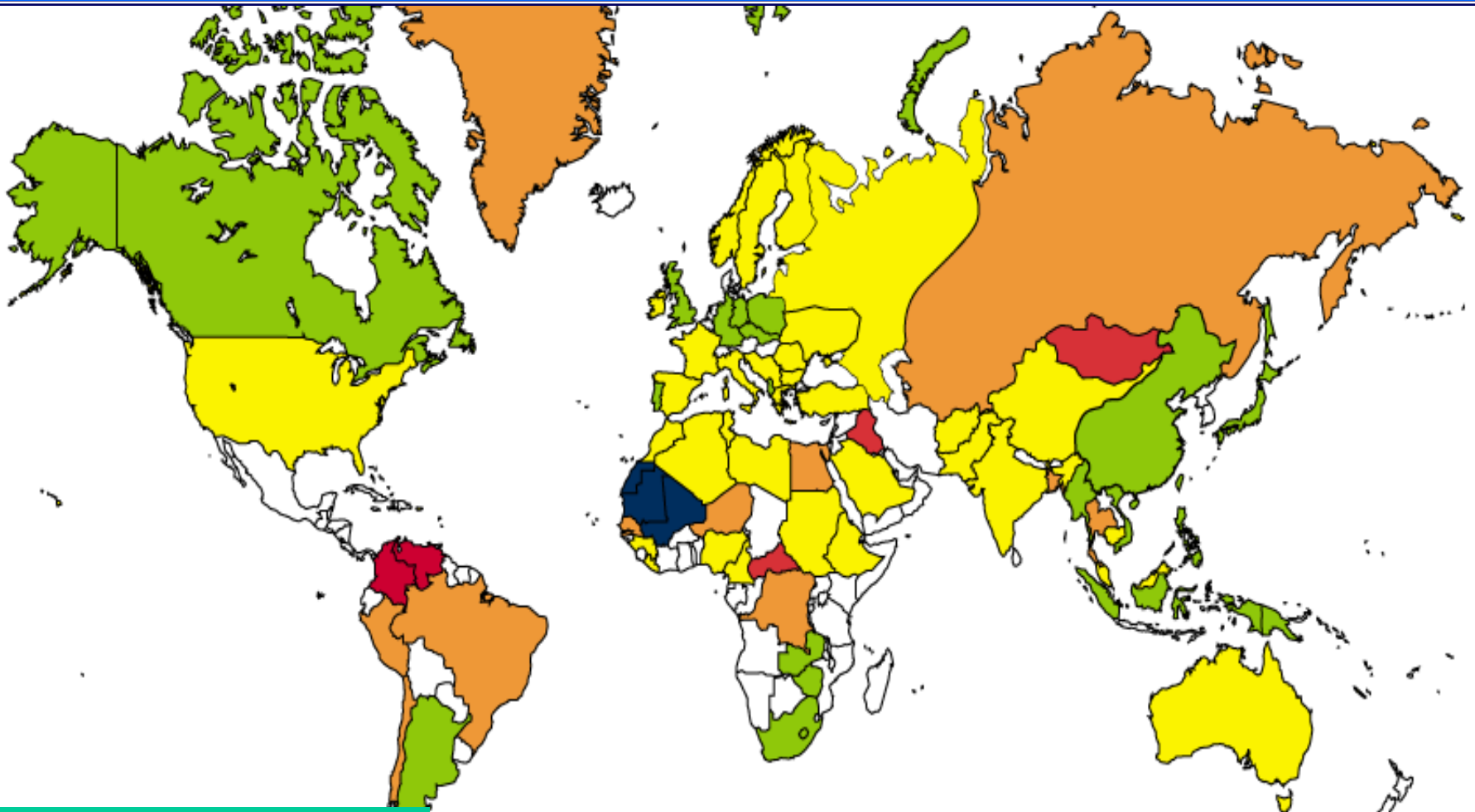
Satelitní virus, čeleď *Deltaviridae*, obalený RNA, 40 nm



Virová hepatitida D

- **satelitní RNA virus** schopný replikace jen při současné infekci virem hepatitidy B (HBV) – asi 5% osob s VH B má i VH D
- 8 genotypů – I-III (převažuje I)
- **endemicky** v Jižní Americe, Středozeří, Rumunsku, jižní a střední Africe – migrace do Evropy
- **v ČR se vyskytuje málo**, zejména u cizinců je na ni potřeba myslet
- možnost **koinfekce** HBV a HDV (lehčí průběh) nebo **superinfekce** HDV na chronickou VH B (těžší průběh)

Anti-HDV prevalence u HBsAg pozitivních osob (odhadem 15 000 000 osob s VH D)



HDV

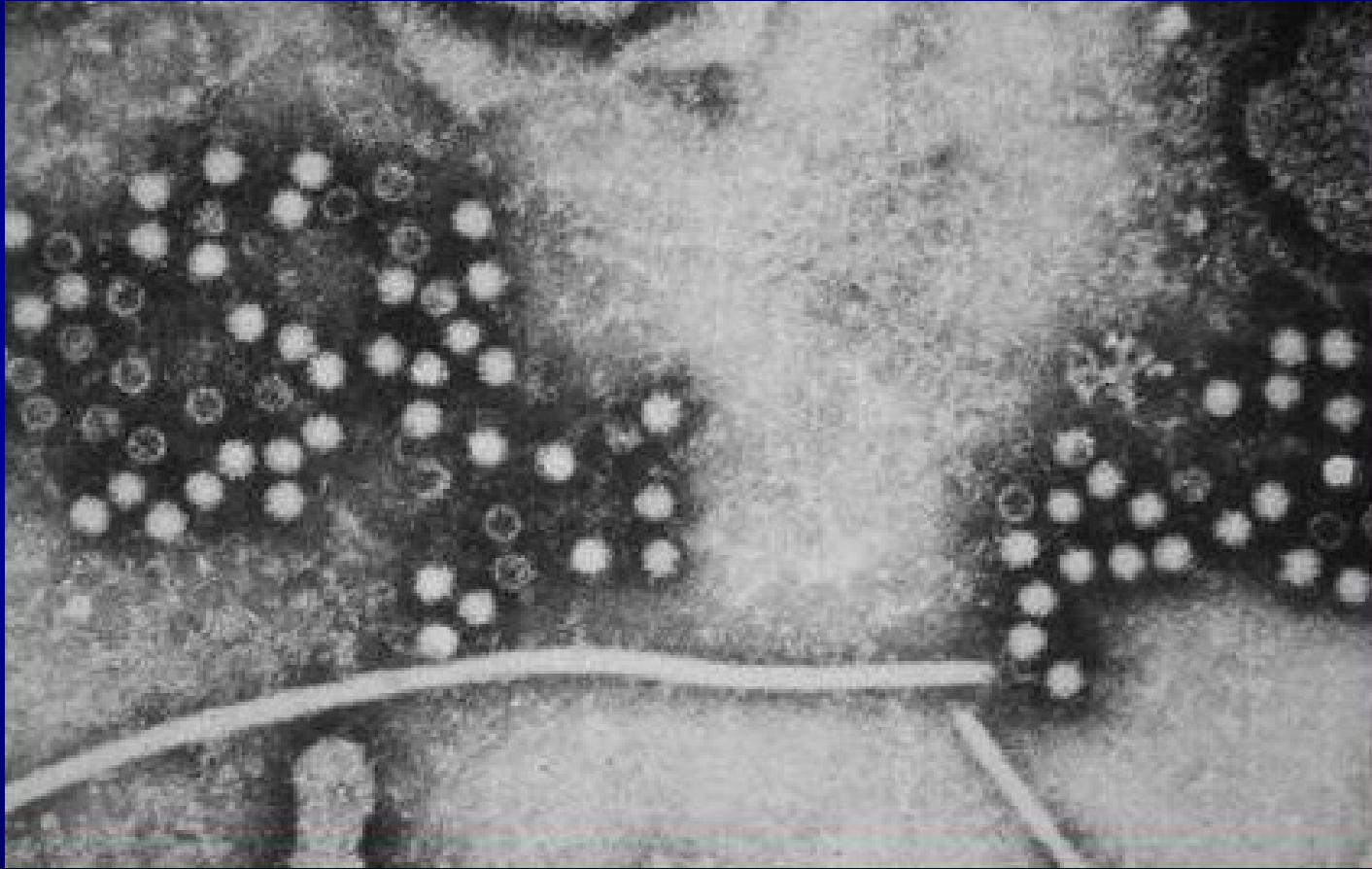
Anti-HD(HBsAg (+)) ? 0-5% 6-20% 21-60% >60%

Léčba hepatitidy D

- **PEG-IFN** nebo konveční IFN alfa, NA neúčinná
- délka léčby pravděpodobně déle než 1 rok
- kontrola účinnosti po 24 týdnech léčby kvantifikací HDV RNA
- úspěšnost léčby není přesně známa
- část pacientů se stane HDV RNA nebo dokonce HBsAg negativní a zlepší se jejich histologie

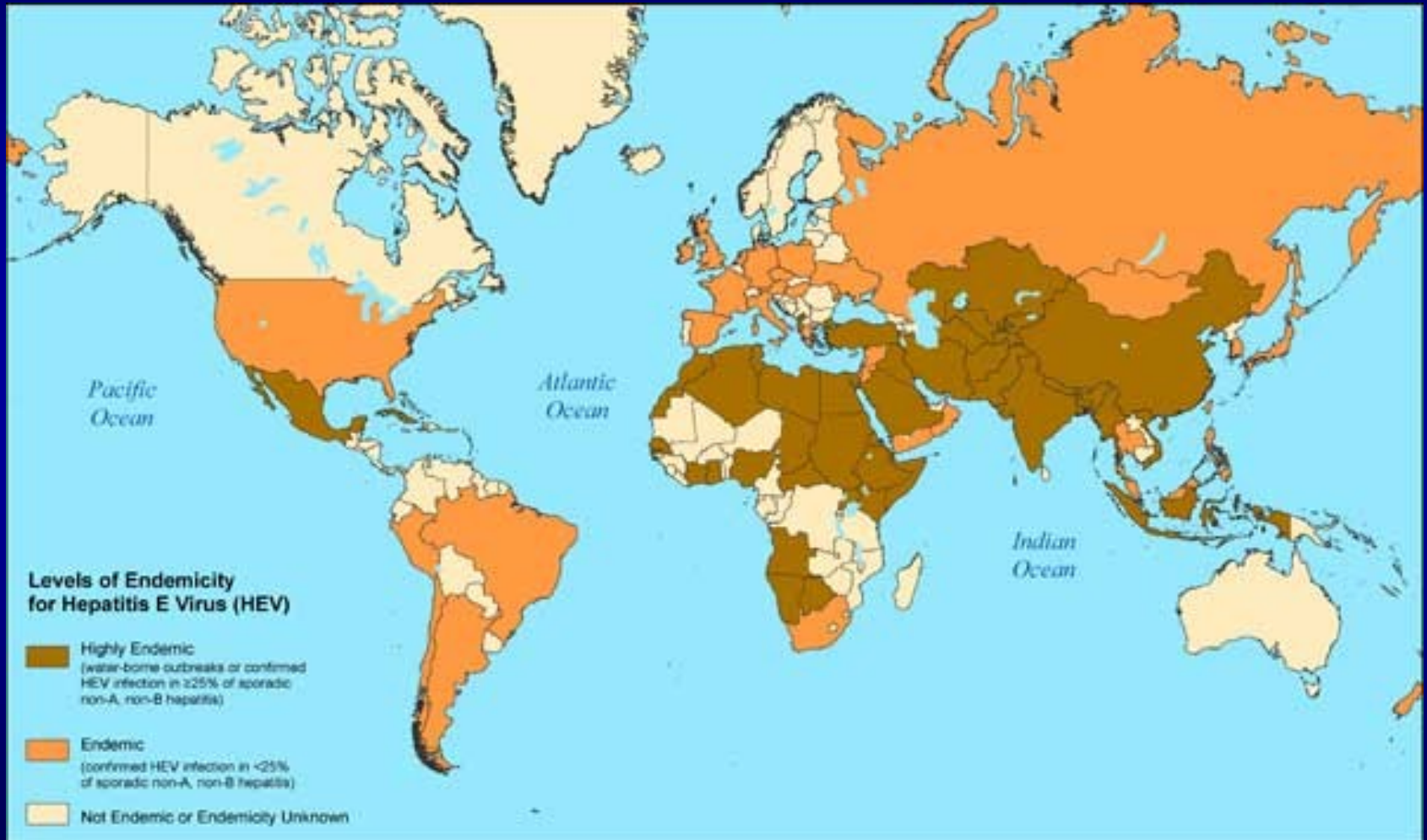
*AASLD Guidelines 2009, EASL Guidelines 2009,
ČR Guidelines 2009*

Virus hepatitidy E



Neobalený RNA virus, 27-34 nm, rod Hepevirus, čeleď *Hepeviridae*

Rozšíření hepatitidy E



Zdroj: CDC

Genotypy HEV

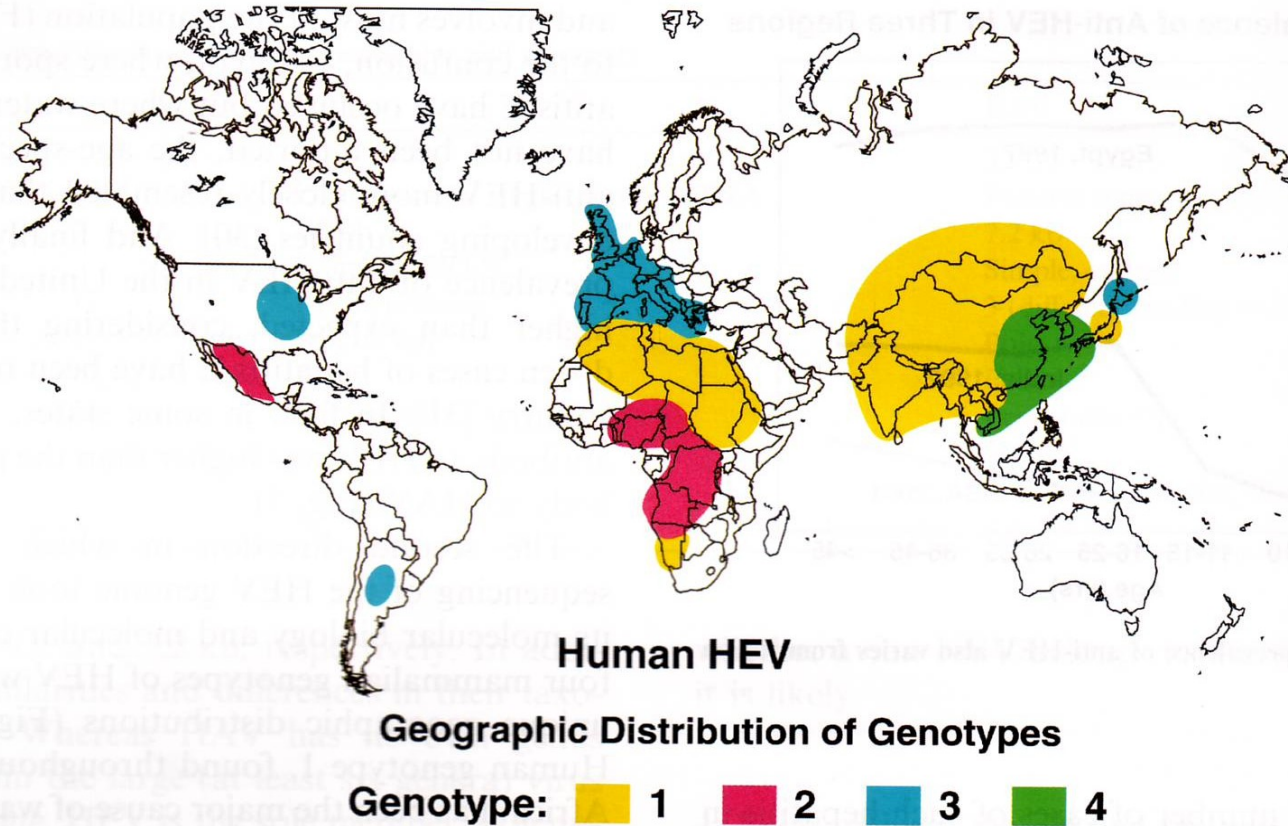
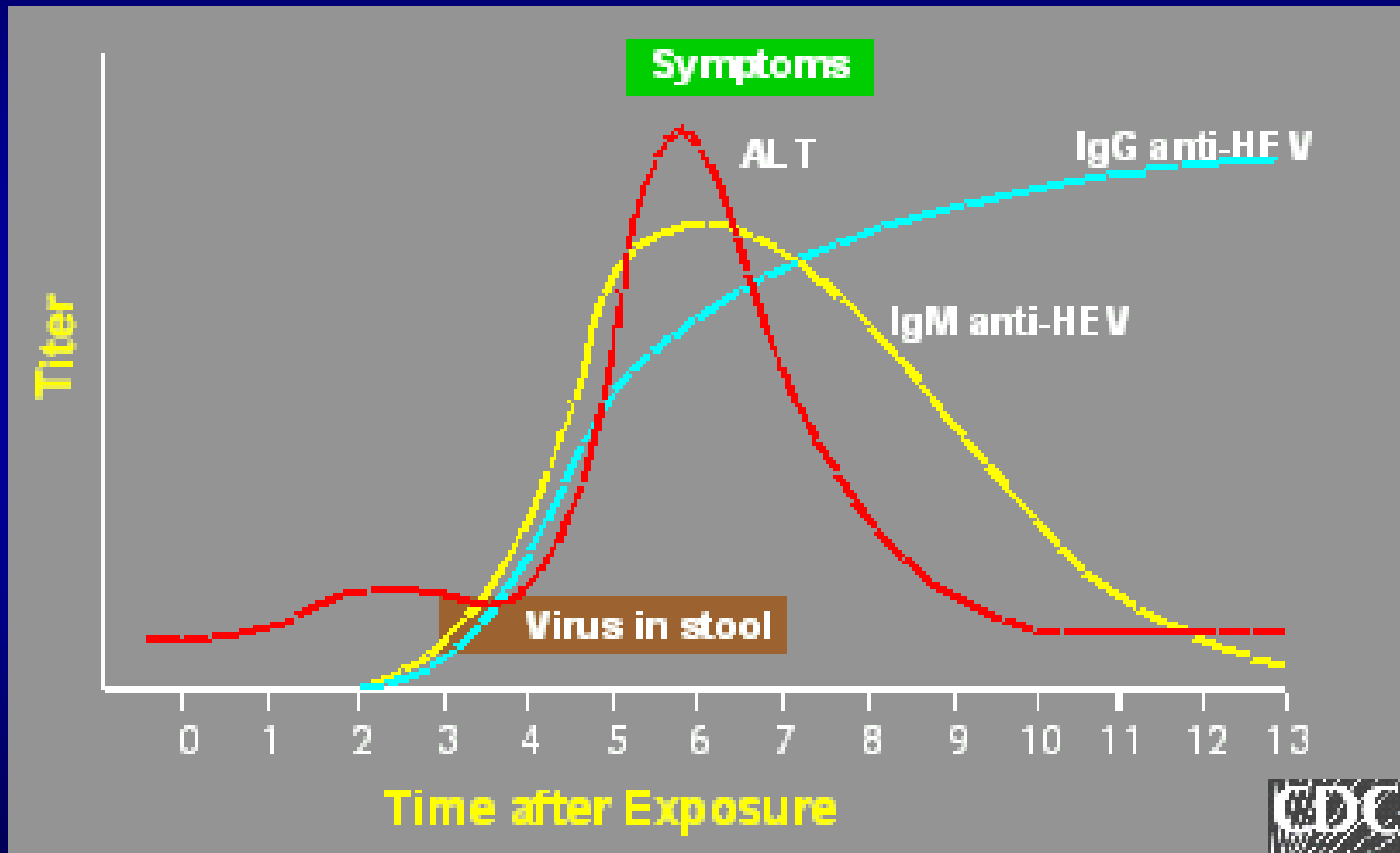


Fig. 4. Each of the four genotypes of HEV that infect humans has a distinct, and in some cases, overlapping geographic distribution.

Virová hepatitida E

- přichází v ČR do úvahy jednak jako importovaná nákaza z rozvojových zemí, narůstá však i počet nálezů získaných v tuzemsku
- největší popsáná epidemie – Čína (1986-1988) - více než 120 tisíc lidí
- přenos kontaminovanou pitnou vodou nebo potravinami (zejména vepřové maso)
- velmi **těžký průběh v těhotenství** (mortalita matky nad 20 %)
- zda existuje po prodělané VH E doživotní imunita není zatím známo
- u imunosuprimovaných osob je možnost i chronické infekce (vzácné případy popsáné především po transplantacích)

Sérologie V H E





Děkuji za pozornost!

phusa@fnbrno.cz